

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost/Timolol Mylan 0,3 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia ja 5 mg timololia (vastaten 6,8 mg timololimaleaattia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia ja 0,95 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmätipat).

Väritön tai hieman kellertävä liuos.

Liuksen pH on 6,5–7,8 ja osmolaliteetti 260–320 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilaille, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio ja joilla paikalliset beetasalpaajat tai prostaglandiini-analogit eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisten (myös iäkkäiden) suositusannostus

Suositusannos on yksi Bimatoprost/Timolol Mylan -tippa sairaaseen silmään kerran päivässä, joko aamuisin tai iltaisin annosteltuna. Tippa tulee annostella samaan aikaan joka päivä.

Olemassa olevat bimatoprostin ja timololin yhdistelmää koskevat kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että ilta-annos saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannos. Hoitomyöntyvyyden todennäköisyys on kuitenkin otettava huomioon, kun harkitaan joko aamu- tai ilta-annosta (ks. kohta 5.1).

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti. Valmistetta saa antaa enintään yhden tipan kerran päivässä sairaaseen silmään.

Heikentynyt maksan ja munuaisten toiminta

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmää ei ole tutkittu potilaille, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt. Siksi näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti silmään annosteltavaa lääkevalmistetta, on niiden antovälin oltava vähintään viisi minuuttia.

Kyynelkanavan sulkeminen tai silmäluomien sulkeminen kahden minuutin ajaksi vähentää systeemistä imeytymistä. Tämä saattaa vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Reaktiivinen hengitystiesairaus, kuten aktiivinen tai sairastettu keuhkoastma, vaikea pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus.
- Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, sinus-eteiskatkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ilman sydämentahdistinta). Ilmeinen sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muut paikallisesti käytettävät silmlääkkeet, myös Bimatoprost/Timolol Mylan -valmisteen vaikuttavat aineet (timololi/bimatoprosti) voivat imeytyä systeemisesti, mutta yksittäisten vaikuttavien aineiden systeemisen imeytymisen ei ole havaittu lisääntyneen. Beeta-adrenergisen komponentin, timololin, vuoksi valmiste voi aiheuttaa samantyyppisiä sydän- ja verisuonijärjestelmään ja keuhkoihin kohdistuvia ja muita haittavaikutuksia kuin systeemiset beetasalpaajat. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus paikallisen annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Sydän

Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonitauteja (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetal'n angina tai sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat verenpainetta alentavaa beetasalpaajahoitoa, on arvioitava kriittisesti ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Sydän- ja verisuonitauteja sairastavia potilaita on tarkkailtava näiden tautien pahenemiseen viittaavien merkkien sekä haittavaikutusten varalta.

Koska beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus sydämen johtumisaikaan, niitä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuonisto

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikeita perifeerisen verenkierron häiriöitä (kuten Raynaud'n taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vaikeat muodot).

Hengityselimet

Joidenkin silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön jälkeen on raportoitu hengityselinreaktioita astmapotilailla, mukaan lukien bronkospasmista johtuvia kuolemantapauksia.

Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti, ja vain silloin, kun hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä potilaalle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Umpierityssairaudet

Beetasalpaajien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on altis spontaanille hypoglykemialle tai jos potilaalla on labiili diabetes, sillä beetasalpaajat saattavat peittää akuutin hypoglykemian merkkejä ja oireita.

Beetasalpaajat saattavat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annosteltavat beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivumista. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jokin sarveiskalvon sairaus.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, kun timololia annetaan potilaille, jotka jo saavat systeemistä beetasalpaajaa. Hoitovastetta tulee tarkkailla huolellisesti näillä potilailla. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot

Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt erilaisten allergeenien aiheuttamaa atopiaa tai vakava anafylaktinen reaktio, saattavat beetasalpaajia käyttäessään reagoida voimakkaammin toistuvaan altistukseen näille allergeeneille, ja heillä anafylaktisten reaktioiden hoidossa tavallisesti käytettävä adrenaliiniannos ei välttämättä tuota vastetta.

Suonikalvon irtoaminen

Suonikalvon irtoamista on raportoitu kammionesteen muodostumista vähentävän hoidon (esim. timololin, asetatsoliamidin) yhteydessä filtroivan leikkauksen jälkeen.

Kirurginen anestesia

Silmäsairauksiin käytettävät beetasalpaajavalmisteet voivat estää esim. adrenaliinin systeemisiä beeta-agonistisia vaikutuksia. Ennen leikkausta nukutuslääkärille on kerrottava, että potilas saa timololia.

Maksa

Bimatoprosti ei haitannut maksan toimintaa 24 kuukauden aikana potilailla, joilla oli anamneesissa lievä maksasairaus tai epänormaali veren alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja/tai bilirubiini lähtötilanteessa. Silmään annostellulla timololilla ei tiedetä olevan haitallisia vaikutuksia maksan toimintaan.

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta silmäripsien kasvusta, silmäluomen tai silmänympärysihon tummumisesta sekä värikalvon ruskean pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprosti- ja bimatoprosti-timololihoitoa aikana. Värikalvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää ja voi johtaa silmien ulkonäön erilaisuuteen, jos vain toista silmää on hoidettu. Bimatoprost/Timolol Mylan -hoidon lopettamisen jälkeen värikalvon pigmentaation lisääntyminen voi olla pysyvä. 12 kuukauden bimatoprosti-timololihoitoa jälkeen värikalvon pigmentaation lisääntymisen ilmaantuvuus oli 0,2 %. 12 kuukauden pelkän bimatoprosti-silmätippahoitoa jälkeen ilmaantuvuus oli 1,5 %, eikä se kolmen vuoden hoidon jälkeen lisääntynyt. Pigmentaatiomuutos johtuu ennemminkin melanosyyttien melaniinipitoisuuden noususta kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikalvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Silmään annosteltavan bimatoprostin käyttöön liittyvät värikalvon värimuutokset saattavat ilmaantua vasta useiden kuukausien tai vuosien kuluttua. Hoito ei ilmeisesti vaikuta värikalvon neevuksiin eikä pilkkuihin. Korjaantuvaa silmänympärysihon pigmentoitumista on raportoitu joillakin potilailla.

Makulaedeemaa ja myös kystoidia makulaedeemaa on raportoitu bimatoprosti-timololihoitoa yhteydessä. Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta on siksi käytettävä varoen afakiapotilailla ja pseudofakiapotilailla, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä, sekä potilailla, joilla on

makulaedeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. silmäleikkaus, verkkokalvon laskimotukos, tulehduksellinen silmäsairaus ja diabeettinen retinopatia).

Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on aktiivinen silmänsisäinen tulehdus (esim. uveiitti), sillä se voi pahentaa tulehdusta.

Iho

Alueilla, joilla Bimatoprost/Timolol Mylan -liuos on toistuvasti kosketuksissa ihon pintaan, saattaa esiintyä karvankasvua. Onkin tärkeää, että Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta käytetään ohjeen mukaan eikä sitä päästetä valumaan poskelle tai muille ihoalueille.

Muut sairaudet

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on tulehduksellisia silmäsairauksia, uudissuoniglaukooma, tulehduksellinen glaukooma, sulkukulmaglaukooma, synnyynnäinen glaukooma tai ahdaskulmaglaukooma.

Tutkimuksissa, joissa bimatoprostia (0,3 mg/l) annettiin potilaille, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine, silmään tapahtuvan tiheämmän annostelun (yli 1 bimatoprostiannos vuorokaudessa) todettiin mahdollisesti heikentävän valmisteen silmänpainetta alentavaa vaikutusta. Potilaita, jotka käyttävät Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta muiden prostaglandiini-analogien kanssa, on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia per ml.

Bentsalkoniumkloridi saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja voi muuttaa niiden väriä. Potilaan pitää ottaa piilolinssit pois ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä ja ne voidaan laittaa takaisin 15 minuutin kuluttua.

Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa silmä-ärsytystä erityisesti, jos potilaalla on kuivat silmät tai sarveiskalvon sairauksia (silmän etuosan läpinäkyvä kerros). Jos silmään tulee poikkeavaa tunnetta, pistelyä tai kipua tämän lääkkeen käytön jälkeen, potilaan on keskusteltava asiasta lääkärin kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteella ei ole tehty.

Additiiviset vaikutukset, jotka johtavat hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan, ovat mahdollisia, kun silmiin annosteltavaa beetasalpaajaliuosta annetaan samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, guanetidiniin, beeta-adrenergisten salpaajien, parasymptomimeettien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaroni) ja digitalisglykosidien kanssa.

Voimistunutta systeemistä beetasalpausta (esim. sydämen sykkeen hidastumista, masennusta) on raportoitu käytettäessä CYP2D6-estäjiä (esim. kinidiiniä, fluoksetiinia, paroksetiinia) samanaikaisesti timololin kanssa.

Beetasalpaajia sisältävien silmälääkkeiden ja adrenaliinin (epinefriinin) samanaikaisesta käytöstä johtuvaa mydriaasia on raportoitu ajoittain.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Bimatoprosti

Raskauden aikaisesta altistumisesta ei ole saatavilla riittävää kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla, emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Timololi

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta kohdunsisäisen kasvun hidastumisen riskiä on havaittu, kun beetasalpaajia on annettu suun kautta. Lisäksi vastasyntyneillä on todettu beetasalpauksen oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeutta ja hypoglykemiaa), kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntyneen tilaa on seurattava huolellisesti ensimmäisinä elinpäivinä. Timololia koskevissa eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta kliinisiä annoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Timololi

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Timololia sisältäviä silmätippoja terapeuttisina annoksina käytettäessä on kuitenkin epätodennäköistä, että sitä erittyisi rintamaitoon siinä määrin, että se aiheuttaisi beetasalpauksen kliinisiä oireita imeväisillä. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Bimatoprosti

Ei tiedetä, erittyykö bimatoprosti ihmisen rintamaitoon, mutta se erittyy imettävän rotan maitoon. Imettävät äidit eivät saa käyttää Bimatoprost/Timolol Mylan -valmistetta.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja bimatoprostin ja timololin yhdistelmän vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bimatoprost/Timolol Mylan -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Muiden silmlääkkeiden tavoin Bimatoprost/Timolol Mylan voi aiheuttaa tilapäistä näön sumentumista tippojen tiputtamisen jälkeen ja potilaan on ennen ajamista tai koneiden käyttöä odotettava näön selkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Bimatoprost/Timolol Mylan

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset rajoittuivat jommankumman yksittäisen vaikuttavan aineen, bimatoprostin tai timololin, yhteydessä aikaisemmin raportoituihin haittavaikutuksiin. Uusia, erityisesti bimatoprostin ja timololin yhdistelmään liittyviä haittavaikutuksia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Useimmat bimatoprostin ja timololin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat silmiin kohdistuvia, lieviä eivätkä yhdessäkään tapauksessa vakavia. 12 kuukauden kliinisten tietojen perusteella yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli sidekalvon verokkyys (tavallisesti erittäin vähäinen tai lievä, ja luultavasti ei-tulehduksellinen) noin 26 %:lla potilaista ja se johti lääkkeen käytön lopettamiseen 1,5 %:lla potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukko 1 sisältää bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta (moni- ja kerta-annosvalmisteet) koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä vaiheessa raportoidut haittavaikutukset (haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä).

Alla esitettyjen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukko 1

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	yliherkkyysoireet, mukaan lukien allergisen ihotulehduksen, angioedeeman ja silmäallergian oireet tai löydökset
<i>Psykkiset häiriöt</i>	Tuntematon	unettomuus ² , painajaisunet ²
<i>Hermosto</i>	Yleinen	päänsärky
	Tuntematon	makuhäiriöt ² , heitehuimaus
<i>Silmät</i>	Hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyys
	Yleinen	pistemäinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon eroosio ² , kirvely ² , sidekalvon ärsytys ¹ , silmien kutina, pistely ² , rikäntunne, kuivat silmät, silmäluomen punoitus, silmäkipu, valoherkkyys, silmän rähmäisyys, näköhäiriöt ² , silmäluomen kutina, näöntarkkuuden heikkeneminen ² , luomitulehdus ² , silmäluomen turvotus, silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto, silmäripsien kasvu
	Melko harvinainen	värikkäisyys ² , sidekalvon turvotus ² , silmäluomen kipu ² , epänormaali tunne silmässä ¹ , astenopia, trikiaasi ² , värikkäisyys ² , silmäluomen vaon syveneminen, silmäluomien kutistuminen ² , silmäripsien värjäytyminen (tummuminen) ¹
	Tuntematon	kystoidi makulaedeema ² , silmän turvotus, näön hämärtyminen ² , epämiellyttävä tunne silmässä
<i>Sydän</i>	Tuntematon	bradykardia
<i>Verisuonisto</i>	Tuntematon	hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen	riniitti ²
	Melko harvinainen	hengenahdistus
	Tuntematon	bronkospasmi (etupäässä potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus) ² , astma
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen	silmäluomien pigmentaatio ² , hirsutismi ² , ihon

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
		hyperpigmentaatio (silmän ympärillä)
	Tuntematon	alopesia, ihon värimuutokset (silmänympärysiho)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Tuntematon	väsytys

¹ haittavaikutukset, joita havaittiin vain bimatoprosti/timololi kerta-annosvalmisteella

² haittavaikutukset, joita havaittiin vain bimatoprosti/timololi moniannosvalmisteella

Kuten muutkin paikallisesti annosteltavat silmlääkkeet, Bimatoprost/Timolol Mylan imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Timololin imeytyminen voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin systeemisesti annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä on havaittu. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus silmään tapahtuneen paikallisen annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Alla taulukossa 2 on lueteltu muita haittavaikutuksia, joita on ilmennyt jommankumman vaikuttavan aineen (bimatoprostin tai timololin) käytön yhteydessä ja joita voi myös ilmetä bimatoprostin ja timololin yhdistelmän käytön yhteydessä:

Taulukko 2

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	systemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaksi ¹
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	hypoglykemia ¹
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	masennus ¹ , muistinmenetykset ¹ , hallusinaatiot ¹
<i>Hermosto</i>	synkopee ¹ , aivoverisuonitapahtuma ¹ , myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen ¹ , parestesia ¹ , aivoverenkiertohäiriö ¹
<i>Silmät</i>	sarveiskalvon herkkyuden heikkeneminen ¹ , kahtena näkeminen ¹ , ptoosi ¹ , suonikalvon irtoaminen filtroivan leikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4) ¹ , sarveiskalvotulehdus ¹ , luomikouristus ² , verkkokalvon verenvuoto ² , suonikalvoston tulehdus ²
<i>Sydän</i>	eteis-kammiokatkos ¹ , sydämenpysähdys ¹ , rytmihäiriöt ¹ , sydämen vajaatoiminta ¹ , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ¹ , rintakipu ¹ , sydämentykytys ¹ , edeema ¹
<i>Verisuonisto</i>	hypotensio ¹ , Raynaud'n ilmiö ¹ , kylmät kädet ja jalat ¹
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	astman paheneminen ² , keuhkohtaumataudin paheneminen ² , yskä ¹
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	pahoinvointi ^{1,2} , ripuli ¹ , ruoansulatushäiriöt ¹ , suun kuivuminen ¹ , vatsakipu ¹ , oksentelu ¹
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	psoriaasin kaltainen ihottuma ¹ tai psoriaasin oireiden paheneminen ¹ , ihottuma ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	lihassärky ¹
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	seksuaalinen toimintahäiriö ¹ , sukupuolisen halun väheneminen ¹
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	astenia ^{1,2}

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<i>Tutkimukset</i>	poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ²

¹ haittavaikutukset, joita havaittiin käytettäessä timololia ainoana lääkeaineena

² haittavaikutukset, joita havaittiin käytettäessä bimatoprostia ainoana lääkeaineena

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilailla, joilla on merkittäviä sarveiskalvon vaurioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmän paikallinen yliannostus tai siihen liittyvä toksisuus on epätodennäköistä.

Bimatoprosti

Jos bimatoprostin ja timololin yhdistelmää otetaan vahingossa suun kautta, saattaa seuraavista tiedoista olla hyötyä: kaksi viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotille ja hiirille annettiin bimatoprostia suun kautta jopa 100 mg/kg/vrk, eikä minkäänlaista toksisuutta ilmaantunut. Tämä annos, laskettuna mg/m², on ainakin 70 kertaa suurempi kuin annos, jonka 10 kg painava lapsi saisi niellessään vahingossa yhden pullollisen bimatoprosti-timololi-yhdistelmävalmistetta.

Timololi

Systeemisen timololiyliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, päänsärky, heitehuimaus, hengenahdistus ja sydämenpysähdys. Munuaisten vajaatoimintapotilailla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, ettei timololi ole helposti dialysoitavissa.

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautien lääkkeet. Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Bimatoprost/Timolol Mylan -valmisteessa on kahta vaikuttavaa ainetta: bimatoprostia ja timololia. Nämä aineet vähentävät kohonnuttua silmänsisäistä painetta (IOP) toisiaan täydentävien vaikutusmekanismien kautta, ja niiden yhdistetty vaikutus on tehokkaampi kuin kummankaan yhdisteen vaikutus erikseen annettuna. Bimatoprost/Timolol Mylan -valmisteen vaikutus alkaa nopeasti.

Bimatoprosti on voimakas silmänpainetta alentava vaikuttava aine. Se on synteettinen prostamidi, ja se muistuttaa rakenteellisesti prostaglandiinia $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), joka ei vaikuta minkään tunnetun prostaglandiinireseptorin kautta. Bimatoprosti jäljittelee selektiivisesti hiljattain löydettyjen biosynteettisten prostamideiksi kutsuttujen aineiden vaikutuksia. Prostamidireseptorin rakennetta ei ole kuitenkaan vielä määritetty. Bimatoprostin vaikutusmekanismi, joka alentaa silmänpainetta ihmisellä, on trabekkelikudoksen kautta tapahtuvan kammionesteen poistumisen lisääminen sekä uveoskleraalisen ulosvirtauksen lisääminen.

Timololi on beeta₁- ja beeta₂-epäselektiivinen adrenergisten reseptorien salpaaja, jolla ei ole merkittävää sympatomimeettistä, sydänlihasta suoraan lamauttavaa tai paikallista anesteettista (kalvoa stabiloivaa) ominaisvaikutusta. Timololi alentaa silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostusta. Sen vaikutusmekanismia ei ole määritetty tarkasti, mutta endogeenisen beeta-adrenergisen stimulaation aiheuttaman lisääntyneen syklisen AMP-synteesin estäminen on todennäköistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Bimatoprost/Timolol Mylan -valmisteen silmänpainetta alentava vaikutus on vertailukelpoinen (non-inferior) liitännäishoitona annetun bimatoprostin (kerran vuorokaudessa) ja timololin (kahdesti vuorokaudessa) vaikutuksen kanssa.

Olemassa olevat bimatoprostin ja timololin yhdistelmää koskevat kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että ilta-annos saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannos. Hoitomyöntyvyyden todennäköisyys on kuitenkin otettava huomioon, kun harkitaan joko aamu- tai ilta-annosta.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Bimatoprost/Timolol Mylan

Plasman bimatoprosti- ja timololipitoisuuksia määritettiin vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin pelkästään yhdellä lääkeaineella annettua hoitoa bimatoprosti-timololihoitoon terveillä koehenkilöillä. Yksittäisten aineosien systeeminen imeytyminen oli mitätöntä, eikä siihen vaikuttanut samanaikainen anto yhdessä lääke muodossa.

Kahdessa 12 kuukauden tutkimuksessa, jossa mitattiin systeemistä imeytymistä, ei todettu yksittäisten aineosien kertymistä.

Bimatoprosti

Bimatoprosti imeytyy ihmisen sarveiskalvon ja kovakalvon läpi helposti *in vitro*. Systeeminen altistuminen silmään annetulle bimatoprostille on erittäin vähäistä eikä kumuloitumista tapahdu. Kun yksi tippa 0,03-prosenttista bimatoprostia oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, veren huippupitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua annosta ja pitoisuudet laskivat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puolessatoista tunnissa annosta. Plasman huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aika-käyrän alle jäävät pinta-alat (AUC_{0-24h}) olivat samanlaiset 7. ja 14.

päivänä, eli noin 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, osoittaen, että lääkkeen vakaa pitoisuus saavutettiin annostelun ensimmäisellä viikolla.

Bimatoprosti jakaantuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin, ja ihmisen systeeminen vakaan tilan jakaantumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa.

Bimatoprostista sitoutuu plasman proteiineihin noin 88 %.

Verenkierrossa havaitaan pääasiallisesti bimatoprostia sen päästyä verenkiertoon silmään annostelun jälkeen. Sen jälkeen bimatoprostille tapahtuu oksidaatio, N-de-etylaatio ja glukuronidaatio, jotka saavat aikaan monenlaisia metaboliitteja.

Bimatoprosti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Terveille vapaaehtoisille laskimoon annetusta lääkkeestä jopa 67 % erittyi virtsaan, 25 % ulosteisiin. Eliminaation puoliintumisaika, laskettuna laskimoon annosta, oli noin 45 minuuttia ja veren kokonaispuhdistuma oli 1,5 l/h/kg.

Ominaisuudet iäkkäillä

Kahdesti päivässä tapahtuneen annostelun jälkeen bimatoprostin AUC_{0-24h}-keskiarvo oli 0,0634 ng•h/ml iäkkäillä potilailla (≥ 65-vuotiaat). Se oli huomattavasti korkeampi kuin vastaava arvo (0,0218 ng•h/ml) nuorilla terveillä aikuisilla. Tätä löydöstä ei kuitenkaan voida pitää kliinisesti merkittävänä, sillä sekä iäkkäiden että nuorten systeeminen altistus oli erittäin vähäinen silmään annostelun jälkeen. Bimatoprostia ei kertynyt vereen pitkäaikaisemmassakaan käytössä, ja sen turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä iäkkäillä että nuorilla.

Timololi

Kun kaihielikkäuspotilaille annosteltiin silmään 0,5-prosenttista silmätippaliuosta, timololin huippupitoisuus oli 898 ng/ml kammionesteessä tunnin kuluttua annostelusta. Osa annoksesta imeytyy systeemisesti, jolloin se metaboloituu suureksi osaksi maksassa. Timololin puoliintumisaika plasmassa on n. 4–6 tuntia. Timololi metaboloituu osittain maksassa, ja timololi ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisten kautta. Timololi ei sitoudu paljontaan plasman proteiineihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bimatoprost/Timolol Mylan -valmiste

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmän toistuvaan annosteluun liittyvissä silmien toksisuustutkimuksissa ei todettu erityistä vaaraa ihmisille. Lääkkeen yksittäisten aineiden silmään ja koko elimistöön liittyvät turvallisuusprofiilit on selvitetty hyvin.

Bimatoprosti

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa todettiin lajikohtaisia keskenmenoja systeemisten altistustasojen ollessa 33–97-kertaisia verrattuna ihmisen silmään annostellun lääkkeen aikaansaamiin altistustasoihin.

Kun apinoiden silmiin annosteltiin bimatoprostia ≥ 0,03 %:n pitoisuuksina päivittäin 1 vuoden ajan, se lisäsi värikalvon pigmentaatiota sekä aiheutti korjautuvia annosriippuvaisia periokulaarisia muutoksia, joista tyypillisiä olivat esiin työntyvä ylempi ja/tai alempi sulcus sekä suurentunut luomirako. Syynä värikalvon pigmentaation lisääntymiseen näyttää olevan melaniinituotannon stimulaatio melanosyyteissä eikä melanosyyttien lukumäärän lisääntyminen. Toiminnallisia tai mikroskooppisia periokulaariin vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei ole todettu, eikä periokulaaristen muutosten toimintamekanismia tunneta.

Timololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Suolahappo tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
4 viikkoa avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen LDPE-pullo, jossa on tummansininen peukaloinnin paljastava HDPE-kierrekorkki ja valkoinen LDPE-tiputuskärki.

Kunkin pullon täyttötilavuus on 3 ml.

Saatavana ovat seuraavat pakkauskoot:

- pahvikotelot, joissa on 1 pullo tai 3 pulloa liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
10435 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34283

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2020