

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Bimatoprost/Timolol Mylan 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 0,3 mg bimatoprosta i 5 mg timolola (u obliku 6,8 mg timololmaleata).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 ml otopine sadrži 0,05 mg benzalkonijevog klorida i 0,95 mg fosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina (kapi za oko)

Bezbojna do blago žućkasta otopina.

pH otopine je od 6.5 do 7.8, osmolalnost iznosi 260 do 320 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s glaukomom širokog kuta ili okularnom hipertenzijom, koji ne pokazuju dostatan odgovor na topikalnu primjenu beta-blokatora ili analoga prostaglandina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Preporučene doze u odraslih (uključujući i osobe starije životne dobi)*

Preporučena doza je jedna kap lijeka Bimatoprost/Timolol Mylan jedanput dnevno u zahvaćeno oko (oči), ukapana ujutro ili uvečer. Lijek treba koristiti svakoga dana u isto vrijeme.

Postojeći podaci iz literature upućuju da bi večernja doza bimatoprost/timolol-a mogla biti učinkovitija u snižavanju intraokularnog tlaka od jutarnje doze. Ipak prilikom propisivanja treba uzeti u obzir odgovara li bolesniku vrijeme primjene, odnosno kada je vjerojatnije da će bolesnik propisani lijek primijeniti (vidjeti dio 5.1).

Ako se preskoči jedna doza, terapiju treba nastaviti sljedećom planiranom dozom. Ne smije se prekoračiti doza od jedne kapi dnevno u zahvaćeno oko (oči).

##### *Bubrežne i jetrene bolesti*

Bimatoprost/timolol nije ispitivan u bolesnika s jetrenim ili bubrežnim bolestima. Stoga je potreban

oprez prilikom liječenja tih bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost bimatoprost/timolol-a u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

### Način primjene

Ako treba koristiti više od jednog topikalnog oftalmološkog lijeka, treba ih primjenjivati u razmacima od najmanje 5 minuta.

Nazolakrimalnom okluzijom ili zatvaranjem vjeđa u trajanju od 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. Na taj se način mogu smanjiti sistemske nuspojave i može se povećati lokalna aktivnost.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Reaktivna bolest dišnih puteva, uključujući bronhalnu astmu ili anamnezu bronhalne astme, teška kronična opstruktivna bolest pluća.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora, sinusatrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja, nekontroliran srčanim elektrostimulatorom. Simptomatsko srčano zatajenje, kardiogeni šok.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kao i kod ostalih topikalno primijenjenih oftalmoloških lijekova, djelatne tvari (timolol/bimatoprost) sadržane u kapima Bimatoprost/Timolol Mylan mogu se sistemski apsorbirati. Nije zabilježeno povećanje sistemske apsorpcije pojedinih djelatnih tvari. Zbog njegove beta-adrenergičke komponente, timolola, može doći do pojave istih vrsta kardiovaskularnih, plućnih i ostalih nuspojava kao što je opaženo i kod sistemskih beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

### Srčani poremećaji

Bolesnike koji primaju beta-blokatore za liječenje kardiovaskularnih bolesti (npr. koronarne bolesti srca, Prinzmetalove angine i srčanog zatajenja) te hipotenzije, potrebno je kritički procijeniti i razmotriti kod njih liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba pratiti radi znakova pogoršanja tih bolesti ili nuspojava.

Zbog negativnog utjecaja na vrijeme provođenja, beta-blokatori se smiju davati samo uz oprez kod bolesnika sa srčanim blokom prvog stupnja.

### Krvožilni poremećaji

Bolesnike s teškim perifernim cirkulacijskim bolestima/poremećajima (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) treba liječiti s oprezom.

### Poremećaji dišnog sustava

Respiratorne reakcije, uključujući smrt uslijed bronhospazma kod bolesnika s astmom prijavljene su nakon primjene određenih oftalmoloških beta-blokatora.

Potrebno je primjenjivati Bimatoprost/Timolol Mylan s oprezom kod bolesnika s blagim/umjerenim stupnjem kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.

### Endokrini poremećaji

Lijekove koji blokiraju beta-adrenergičke receptore treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji su skloni spontanoj hipoglikemiji ili kod bolesnika s nestabilnim dijabetesom jer beta-blokatori mogu zamaskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu zamaskirati i znakove hipertireoze.

### Poremećaji rožnice

Oftalmološki beta-blokatori mogu prouzročiti suhoću očiju. Bolesnike s poremećajima rožnice treba liječiti s oprezom.

### Ostali beta-blokatori

Postoji mogućnost pojačavanja djelovanja na intraokularni tlak ili pojačavanja poznatih učinaka sistemske beta-blokade kada se timolol primijeni kod bolesnika koji već uzimaju sistemski beta-blokator. Treba pažljivo motriti odgovor tih bolesnika. Ne preporučuje se primjena dvaju topikalnih beta-adrenergičkih blokatora (vidjeti dio 4.5).

### Anafilaktičke reakcije

Tijekom uzimanja beta-blokatora, kod bolesnika s anamnezom atopije ili teške anafilaktičke reakcije na različite alergene, može doći do pojačane reakcije na ponovljeni izazov takvim alergenima i može izostati odgovor na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi u liječenju anafilaktičke reakcije.

### Ablacija žilnice

Ablacija žilnice prijavljena je kod primjene supresivne terapije očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon postupaka filtracije.

### Kirurška anestezija

Beta-blokirajući oftalmološki preparati mogu blokirati sistemske  $\beta$ -agonističke učinke npr. adrenalina. Anestezijolog mora biti obaviješten kada bolesnik uzima timolol.

### Poremećaji jetre

U bolesnika s anamnezom blage jetrene bolesti ili abnormalne razine alanin-aminotrasferaze (ALT), aspartat-aminotrasferaze (AST) i/ili bilirubina na početku liječenja, bimatoprost nije izazvao nuspojave na funkciju jetre tijekom 24 mjeseca. Nisu poznate nuspojave izazvane timololom za okularnu primjenu na funkciju jetre.

### Poremećaji oka

Prije početka liječenja, treba informirati bolesnike o mogućnosti periorbitopatije povezane s analogima prostaglandina (engl. prostaglandin analogue periorbitopathy, PAP) i pojačanje smeđeg pigmenta šarenice, jer su te nuspojave zabilježene tijekom liječenja bimatoprostom i bimatoprost/timolol-om. Neke od tih promjena mogu biti trajne i mogu dovesti do poremećaja vidnog polja i različitog izgleda očiju ako se liječi samo jedno oko (vidjeti dio 4.8).

Kod primjene bimatoprost/timolol-a prijavljen je edem makule, uključujući i cistoidni edem makule. Stoga Bimatoprost/Timolol Mylan treba koristiti s oprezom kod bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudoafakijom s pokidanom stražnjom kapsulom leće, ili kod bolesnika s poznatim faktorom rizika za nastanak edema makule (npr. nakon intraokularnog kirurškog zahvata, okluzije retinalne vene, upalne očne bolesti i bolesnika s dijabetičnom retinopatijom).

Bimatoprost/Timolol Mylan treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom intraokularnom upalom (npr. uveitisom) jer se upala može pogoršati.

### Koža

Postoji mogućnost pojave rasta dlaka na područjima kože koja su opetovano dolazila u kontakt s

otopinom Bimatoprost/Timolol Mylan. Stoga je važno Bimatoprost/Timolol Mylan primjenjivati prema uputama i pritom izbjegavati njegovo curenje niz obraze ili druge dijelove kože.

#### Ostala stanja

Bimatoprost/timolol nije ispitan kod bolesnika s upalnim stanjima oka, neovaskularnim, upalnim, kongenitalnim glaukomom te glaukomom zatvorenog ili uskog kuta.

U ispitivanjima primjene bimatoprost 0,3 mg/ml u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom utvrđeno je da izlaganje oka više od jednoj dozi bimatoprost dnevno može smanjiti njegov učinak snižavanja intraokularnog tlaka. Bolesnike koji koriste Bimatoprost/Timolol Mylan zajedno s drugim analogima prostaglandina treba nadzirati u smislu promjena intraokularnog tlaka.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 0,05 mg benzalkonijevog klorida po mililitru otopine.

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

Benzalkonijev klorid može također uzrokovati nadražaj oka, osobito ako imate suhe oči ili poremećaje rožnice (prozirni sloj prednjeg dijela oka). U slučaju neuobičajenog osjećaja u oku, bockanja ili boli u oku nakon primjene ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s fiksnom kombinacijom bimatoprost/timolol.

Postoji mogućnost aditivnih učinaka koji rezultiraju hipotenzijom, i/ili izrazitom bradikardijom kada se oftalmološki beta-blokatori u otopini istovremeno primjenjuju s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, gvanetidinom, beta-adrenergičkim blokatorima, parasimpatomimeticima, antiaritmicima (uključujući amiodaron) i glikozidima digitalisa.

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporenje pulsa, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Povremeno je prijavljena midrijaza prouzročena istovremenom primjenom oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni fiksne kombinacije bimatoprost/timolola kod trudnica. Bimatoprost/Timolol Mylan se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako je to izričito neophodno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

#### *Bimatoprost*

Nema adekvatnih klinčkih podataka u izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3).

#### *Timolol*

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformativne učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zaostajanja u rastu kada se beta-blokatori primjenjuju peroralno. Osim toga, kada su beta-blokatori davani do poroda, kod novorođenčadi su zabilježeni znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija). Ako se Bimatoprost/Timolol Mylan primjenjuje do poroda, potrebno je pažljivo pratiti novorođenče tijekom prvih dana života. Ispitivanja na životinjama s timololom pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama značajno

većim od onih koje se koriste u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

##### *Timolol*

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskoj dozi timolola u kapima za oko nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutna dovoljna količina da proizvede kliničke simptome beta-blokade u dojenčadi. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

##### *Bimatoprost*

Nije poznato izlučuje li se bimatoprost u majčino mlijeko u ljudi, ali se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Bimatoprost/Timolol Mylan se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

#### Plodnost

Nema podataka o djelovanju bimatoprost/timolol-a na ljudsku plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bimatoprost/Timolol Mylan zanemarlivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Kao i kod svake druge terapije oka, ako se nakon primjene pojavi prolazna zamagljenost vida, bolesnik treba pričekati da se vid popravi prije upravljanja vozilima ili strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Bimatoprost/Timolol Mylan

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima s bimatoprost/timolol-om ograničene su na prethodno prijavljene nuspojave na obje pojedinačne djelatne tvari bimatoprost i timolol. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene nove nuspojave specifične za bimatoprost/timolol.

Većina nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima s bimatoprost/timolol-om odnosile su se na oko, bile su blagog oblika i nijedna od njih nije bila ozbiljna. Na temelju 12-mjesečnih kliničkih podataka, najčešće prijavljena nuspojava bila je hiperemija konjunktive (uglavnom neznatna ili blagog oblika te se smatralo da nije upalne prirode) u približno 26% bolesnika, a koja je kod 1,5% bolesnika dovela do prekida terapije.

##### *Tablični prikaz nuspojava*

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkog ispitivanja s bimatoprost/timolol-om (jednodoznim i višedoznim) (unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim) ili nakon stavljanja lijeka na tržište.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je koristeći sljedeće načelo:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
Nepoznato	Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

**Tablica 1**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Nepoznato	reakcije preosjetljivosti uključujući znakove ili simptome alergijskog dermatitisa, angioedema, očne alergije
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	nesanica <sup>2</sup> , noćne more <sup>2</sup>
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	glavobolja
	Nepoznato	disgeuzija <sup>2</sup> , omaglica
<i>Poremećaji oka</i>	Vrlo često	hiperemija konjunktive, periorbitopatija povezana s analozima prostaglandina
	Često	točkasti keratitis, erozija rožnice <sup>2</sup> , osjećaj pečenja <sup>2</sup> , iritacija konjunktive <sup>1</sup> , svrbež oka, osjećaj bockanja u oku <sup>2</sup> , osjećaj stranog tijela, suho oko, eritem vjeđe, bol u oku, fotofobija, iscjedak iz oka <sup>2</sup> , smetnje vida <sup>2</sup> , svrbež vjeđe, pogoršanje oštine vida <sup>2</sup> , blefaritis <sup>2</sup> , edem vjeđe, iritacija oka, pojačano suženje, rast trepavica.
	Manje često	iritis <sup>2</sup> , edem konjunktive <sup>2</sup> , bol vjeđa <sup>2</sup> , abnormalni osjećaj u oku <sup>2</sup> , astenopija, trihijaza <sup>2</sup> , hiperpigmentacija šarenice <sup>2</sup> , retrakcija vjeđe <sup>2</sup> , promjena boja trepavica (tamnjenje) <sup>1</sup> .
	Nepoznato	cistoidni makularni edem <sup>2</sup> , oticanje oka, zamućen vid <sup>2</sup> , osjećaj nelagode u oku
<i>Srčani poremećaji</i>	Nepoznato	bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nepoznato	hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	Često	rinitis <sup>2</sup>
	Manje često	dispneja
	Nepoznato	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičnom bolešću) <sup>2</sup> , astma
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	pigmentacija vjeđa <sup>2</sup> , hirutizam <sup>2</sup> , hiperpigmentacija kože (periokularno)
	Nepoznato	alopecija, diskoloracija kože (periokularno)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Nepoznato	umor

<sup>1</sup> nuspojave zabilježene samo s jednodoznim pripravkom bimatoprost/timolola

<sup>2</sup> nuspojave zabilježene samo s višedoznim pripravkom bimatoprost/timolola

Kao i kod ostalih topikalno primijenjenih oftalmoloških lijekova, Bimatoprost/Timolol Mylan se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Apsorpcija timolola može prouzročiti slične nuspojave kao i kod sistemskih beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene

niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Dodatne nuspojave opažene s jednom od djelatnih tvari (bimatoprost ili timolol), i koje bi se također mogle pojaviti s otopinom bimatoprost/timolol navedene su u Tablici 2: :

**Tablica 2**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	sistemske alergijske reakcije uključujući anafilaksiju <sup>1</sup>
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	hipoglikemija <sup>1</sup>
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	depresija <sup>1</sup> , gubitak pamćenja <sup>1</sup> , halucinacije <sup>1</sup>
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	sinkopa <sup>1</sup> , cerebrovaskularni inzult <sup>1</sup> , pojačanje znakova i simptoma miastenije gravis <sup>1</sup> , parestezije <sup>1</sup> , ishemija mozga <sup>1</sup>
<i>Poremećaji oka</i>	smanjena osjetljivost rožnice <sup>1</sup> , diplopija <sup>1</sup> , ptoza <sup>1</sup> , ablacija žilnice nakon filtracijske operacije (vidjeti dio 4.4) <sup>1</sup> , keratitis <sup>1</sup> , blefarospazam <sup>2</sup> , retinalno krvarenje <sup>2</sup> , uveitis <sup>2</sup> ,
<i>Srčani poremećaji</i>	atrioventrikularni blok <sup>1</sup> , srčani zastoj <sup>1</sup> , aritmija <sup>1</sup> , srčano zatajenje <sup>1</sup> , kongestivno srčano zatajenje <sup>1</sup> , bol u prsištu <sup>1</sup> , palpitacije <sup>1</sup> , edem <sup>1</sup>
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija <sup>1</sup> , Raynaudov fenomen <sup>1</sup> , hladne ruke i stopala <sup>1</sup>
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	pogoršanje astme <sup>2</sup> , pogoršanje KOPB-a <sup>2</sup> , kašalj <sup>1</sup>
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina <sup>1,2</sup> , dijareja <sup>1</sup> , dispepsija <sup>1</sup> , suhoća usta <sup>1</sup> , bol u abdomenu <sup>1</sup> , povraćanje <sup>1</sup> ,
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	osip koji nalikuje psorijazi <sup>1</sup> ili egzacerbacija psorijaze <sup>1</sup> , osip kože <sup>1</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mijalgija <sup>1</sup>
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	poremećaj seksualne funkcije <sup>1</sup> , smanjen libido <sup>1</sup>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija <sup>1,2</sup>
<i>Pretrage</i>	abnormalni rezultati jetrenih proba (LFT) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>nuspojave zabilježene s timololom u monoterapiji

<sup>2</sup>nuspojave zabilježene s bimatoprostom u monoterapiji

#### Nuspojave prijavljene pri primjeni kapi za oko koje sadrže fosfate

U nekih bolesnika sa značajno oštećenom rožnicom prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

#### Opis odabranih nuspojava

Periorbitopatija povezana s analogima prostaglandina (PAP)

Analozi prostaglandina, uključujući Bimatoprost/Timolol Mylan, mogu izazvati periorbitalne lipodistrofične promjene koje mogu prouzročiti produbljenje brazde vjeđe, ptozu vjeđe, enoftalmus, povlačenje vjeđe, involuciju dermatohalaze i inferiorno vidljivu bjeloočnicu. Promjene su obično blage, mogu se pojaviti već mjesec dana nakon početka liječenja lijekom Bimatoprost/Timolol Mylan

te mogu uzrokovati oštećenje vidnog polja čak i ako to bolesnik ne primijeti. PAP je povezan i s hiperpigmentacijom kože periokularnog područja ili diskoloracijom i hipertrihozom. Sve promjene djelomično su ili potpuno reverzibilne nakon prekida primjene lijeka ili prelaska na zamjenske terapije.

#### Hiperpigmentacija šarenice

Pojačana pigmentacija šarenice vjerojatno će biti trajna. Ova promjena pigmentacije nastaje više zbog povećanja sadržaja melanina u melanocitima nego li zbog povećanja broja melanocita. Dugotrajni učinci pojačanja pigmentacije šarenice nisu poznati. Promjene boje šarenice koje se javljaju pri oftamološkoj primjeni bimatoprost mogu ostati nezamijećene nekoliko mjeseci do godina. Obično se smeđi pigment širi oko zjenice koncentrično prema periferiji šarenice pa s vremenom čitava šarenica ili neki njezini dijelovi postaju više smeđi. Ovaj lijek ne utječe na nevuse ni na pjege šarenice. Nakon 12 mjeseci primjene bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oko incidencija hiperpigmentacije šarenice bila je 0,5%. Nakon 12 mjeseci primjene bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko incidencija hiperpigmentacije šarenice bila je 1,5% (vidjeti dio 4.8, tablica 2) i nije se povećavala iduće 3 godine liječenja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Topikalno predoziranje bimatoprost/timololom nije vjerojatno, kao ni njegova povezanost s toksičnošću.

#### Bimatoprost

Ako dođe do nehotične ingestije bimatoprost/timolol-a, mogu biti korisne sljedeće informacije: u dvotjednim ispitivanjima na štakorima i miševima, peroralne doze bimatoprost do 100 mg/kg/dan nisu prouzročile nikakvu toksičnost. Ta doza, izražena kao mg/m<sup>2</sup>, najmanje je 70 puta veća od slučajno progutane doze jedne bočice bimatoprost/timolola u djeteta od 10 kg.

#### Timolol

Simptomi sistemskog predoziranja timololom uključuju: bradikardiju, hipotenziju, bronhospazam, glavobolju, omaglicu, manjak zraka i srčani zastoj. Ispitivanje na bolesnicima sa zatajivanjem bubrega pokazalo je da se timolol ne dijalizira lako.

Ako dođe do predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, lijekovi za liječenje glaukoma i miotici, beta-blokatori, ATK oznaka: S01ED51

#### Mehanizam djelovanja

Bimatoprost/Timolol Mylan se sastoji od dvije djelatne tvari: bimatoprost i timolola. Te dvije komponente snižavaju povišeni intraokularni tlak (IOT) komplementarnim mehanizmima djelovanja, a njihov kombinirani učinak rezultira dodatnim smanjenjem intraokularnog tlaka u usporedbi s primjenom samo jedne od komponenti. Bimatoprost/Timolol Mylan djeluje vrlo brzo nakon primjene.

Bimatoprost je potentna očna hipotenzivna djelatna tvar. Radi se o sintetskom prostamidu,



strukturno srodnom prostaglandinu  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) koji ne djeluje kroz poznate prostaglandinske receptore.

Bimatoprost selektivno imitira učinke novootkrivenih biosintetiziranih tvari koje se nazivaju prostamidi. Struktura prostamidskog receptora, međutim, još nije identificirana. Mehanizam djelovanja kojim bimatoprost snižava intraokularni tlak u čovjeka je povećanje istjecanja očne vodice kroz trabekularno tkivo i poboljšanje uveoskleralnog istjecanja.

Timolol je tvar koja neselektivno blokira  $\beta_1$  i  $\beta_2$  adrenergične receptore i koja nema značajnu intrinzičnu simpatomimetsku aktivnost, ne izaziva izravnu depresiju miokarda niti ima lokalni anestetski učinak (stabilizacijom membrane). Timolol snižava intraokularni tlak smanjivanjem stvaranja očne vodice. Precizni mehanizam djelovanja nije jasno utvrđen, no vjerojatno se radi o inhibiciji povećane sinteze cikličnog AMP prouzročene endogenom beta-adrenergičkom stimulacijom.

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost u snižavanju intraokularnog tlaka lijeka Bimatoprost/Timolol Mylan nije manja od djelotvornosti koja se postiže kombiniranom terapijom bimatoprostom (jednom dnevno) i timololom (dvaput dnevno).

Postojeći podaci iz literature upućuju da bi večernja doza bimatoprost/timolol-a mogla biti učinkovitija u snižavanju intraokularnog tlaka od jutarnje doze. Ipak prilikom propisivanja treba uzeti u obzir odgovara li bolesniku vrijeme primjene, odnosno kada je vjerojatnije da će bolesnik propisani lijek primijeniti.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bimatoprost/timolol-a u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Bimatoprost/Timolol Mylan

Koncentracije bimatoprosta i timolola u plazmi utvrđene su u studiji s križnom zamjenom skupina u kojoj su uspoređivana monoterapijska primjena s primjenom bimatoprost/timolola u zdravih osoba. Sistemska apsorpcija pojedinih komponenti bila je minimalna i nije na nju utjecala zajednička primjena u jedinstvenom pripravku.

U dvije 12-mjesečne studije u kojima se mjerila sistemska apsorpcija, nije opažena akumulacija bilo koje pojedine komponente.

#### Bimatoprost

Bimatoprost dobro penetrira kroz ljudsku rožnicu i bjeloočnicu u *in vitro* uvjetima. Nakon primjene u oko, sistemska ekspozicija bimatoprostu je vrlo niska bez akumulacije tijekom vremena. Nakon primjene u oba oka po jednu kap 0,03% bimatoprosta jednom dnevno tijekom dva tjedna, koncentracije u krvi dosegle su vrhunac unutar 10 minuta od davanja doze i padale su do razine niže od detekcije (0,025 ng/ml) unutar 1,5 sata nakon primjene. Srednje vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  bile su slične 7. i 14. dana i to otprilike 0,08 ng/ml odnosno 0,09 ng•h/ml, što naznačuje da je postignuta stabilna koncentracija lijeka tijekom prvog tjedna okularne primjene.

Bimatoprost se umjereno distribuira po tjelesnim tkivima te je sistemski volumen distribucije u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 0,67 l/kg. U ljudskoj krvi, bimatoprost se većinom nalazi u plazmi. Vezivanje bimatoprosta na proteine plazme iznosi otprilike 88%.

Nakon primjene u oko, kada dostigne sistemska cirkulaciju, bimatoprost je glavna tvar koja cirkulira u tijelu. Bimatoprost zatim podliježe oksidaciji, N-deetilaciji i glukuronidaciji uz stvaranje različitih metabolita.

Bimatoprost se primarno eliminira bubrežnim izlučivanjem, do 67% intravenske doze primijenjene na zdravim dobrovoljcima izlučilo se u mokraći, a 25% doze izlučilo se u fecesu. Poluvrijeme eliminacije, utvrđeno nakon intravenske primjene, bilo je otprilike 45 minuta; ukupni krvni klirens bio je 1,5 l/h/kg.

#### Osobitosti u osoba starije životne dobi

Nakon primjene doze dvaput dnevno, srednja vrijednost AUC<sub>0-24h</sub> od 0,0634 ng•h/ml bimatopropa u starijih osoba (ispitanici od 65 godina naviše) bila je značajno viša nego 0,0218 ng•h/ml u mladih i zdravih odraslih osoba. Međutim, ti rezultati nisu klinički relevantni jer je sistemska ekspozicija i kod starijih i kod mlađih ispitanika ostala vrlo nisko nakon okularne primjene. Nije došlo do akumulacije bimatopropa u krvi tijekom vremena, a sigurnosni profil bio je sličan u starijih i mladih bolesnika.

#### Timolol

Nakon okularne primjene 0,5% otopine kapi za oko bolesnicima koji su podvrgnuti operaciji katarakte, najviša koncentracija timolola bila je 898 ng/ml u očnoj vodici jedan sat nakon primjene. Dio doze je apsorbiran sistemski, gdje je u velikoj mjeri metaboliziran u jetri. Poluvrijeme timolola u plazmi je otprilike 4 do 6 sati. Timolol se djelomično metabolizira u jetri, a izlučuje se, zajedno sa svojim metabolitima, putem bubrega. Timolol nije u većoj mjeri vezan za plazmu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Lijek Bimatoprost/Timolol Mylan

Ispitivanja okularne toksičnosti ponovljenih doza bimatoprost/timolol-a ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Dobro su utvrđeni okularni i sistemski sigurnosni profili pojedinih komponenti.

#### Bimatoprost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti. Ispitivanja na glodavcima rezultirala su pobačajima koji su specifični za vrstu pri sistemskim razinama izloženosti 33 do 97 puta većim od onih postignutih u ljudi nakon okularne primjene.

Majmuni kojima su u oko davane koncentracije bimatopropa od  $\geq 0,03\%$  dnevno tijekom 1 godine imali su povećanu pigmentaciju šarenice i reverzibilne periokularne učinke vezane uz dozu karakterizirane prominentnim gornjim i/ili donjim sulkusom i proširenjem palpebralne fisure. Povećana pigmentacija šarenice vjerojatno je prouzročena pojačanom stimulacijom proizvodnje melanina u melanocitima, a ne povećanjem broja melanocita. Nisu primijećene nikakve funkcionalne niti mikroskopske promjene povezane uz periokularne učinke, a sam mehanizam djelovanja kod periokularnih promjena nije poznat.

#### Timolol

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

benzalkonijev klorid

natrijev klorid  
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat  
citratna kiselina hidrat  
kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
pročišćena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

4 tjedna nakon prvog otvaranja.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijele bočice od polietilena niske gustoće s tamno plavim sigurnosnim zatvaračem s navojem od polietilena visoke gustoće i umetkom s bijelom kapaljkom od polietilena niske gustoće.

Volumen punjenja svake bočice je 3 ml.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bočicu ili 3 bočice s otopinom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-820130564

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 08. rujna 2017.

Datum obnove odobrenja: 01. srpanj 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01.07.2022.