

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bimatoprost/Timolol Sandoz 0,3 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml silmatilkade lahust sisaldab 0,3 mg bimatoprosti ja 5 mg timolooli (maleaadina).

INN. *Bimatoprostum, timololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml silmatilkade lahust sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi ja 2,68 mg fosfaate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Lahuse pH väärtus on 6,5...7,8, osmolaalsus on 260...320 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei allu ravile paiksete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus täiskasvanutel (sealhulgas eakatel)

Soovitatav annus on üks tilk Bimatoprost/Timolol Sandozt haige(te)sse silma(de)sse üks kord ööpäevas, manustatuna hommikul või õhtul. Ravimi tuleb manustada iga päev samal kellaajal.

Olemasolevate andmete põhjal bimatoprosti/timolooli kohta võib oletada, et õhtune ravimi manustamine võib olla silmasisese rõhu alandamisel tõhusama toimega kui hommikune ravimi manustamine. Hommikust vs. õhtust annustamist soovitades tuleb arvesse võtta patsiendi tõenäolist ravisoostumust (vt lõik 5.1).

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise annusega, nagu planeeritud. Annus ei tohi ületada ühte tilka kahjustatud silma(de) kohta ööpäevas.

Neeru- ja maksakahjustus

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb ravimit kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega.

Lapsed

Bimatoprost/timolooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 eluaastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kui kasutatakse enam kui ühte lokaalset silma manustatavat ravimit, tuleb eri preparaate manustada vähemal 5-minutilise vahega.

Pisarakanalitõkestamine või silmade sulgemine 2 minutiks vähendab süsteemset imendumist. See vähendab süsteemsete kõrvaltoimete tekkimise võimalust ja suurendab lokaalset toimet.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või selle olemasolu varasemas anamneesis või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinoatriaablokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarblokaad, mis ei ole kontrollitav südamestimulaatoriga. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid, võib Bimatoprost/Timolol Sandoz imenduda süsteemsesse vereringesse. Eri toimeainete suurenenud imendumist ei ole täheldatud.

Beetaadrenoblokaatori (timolool) sisalduse tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, pulmonaalsed ja teised kõrvaltoimed, mida teatakse süsteemselt kasutatavate beetablokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on pärast paikset silma manustamist väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Patsiente, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (nt südame pärgarteri haigus, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja kes saavad hüpotensiivset ravi beetablokaatoritega, tuleb kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel tuleb jälgida haiguste süvenemise sümptomeid ja ravimi kõrvaltoimeid.

Beetablokaatorite negatiivse toime tõttu ülejuhte ajale tohib neid manustada esimese astme AV-südameblokaadiga patsientidele üksnes ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

Raskete perifeersete vereringehäirete/-haigustega (nt Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi raksed vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Hingamisteede häired

Pärast teatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamist on teatatud hingamisteede reaktsioonidest, sh astmaga patsientidel bronhospasmi tõttu tekkinud surmast.

Bimatoprost/Timolol Sandoz tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja ainult siis, kui saadav kasu ületab võimaliku riski.

Endokriinsüsteemi häired

Beetaadrenoblokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on spontaanne hüpotüümia või labiilne diabeet, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpotüümia sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad varjata ka hüpertüreoosi nähte.

Sarvkesta haigused

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad esile kutsuda silmade kuivust. Silma sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Teised beetablokeerivad ained

Timolooli manustamine süsteemset beetablokaatorit kasutavale patsiendile võib tugevdada silmasisest rõhku langetavat toimet või süsteemset beetablokeerivat toimet. Selliste patsientide reageerimist ravile tuleb hoolikalt jälgida. Kahe paikse beetaadrenoblokaatori kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite manustamisel võivad patsiendid, kelle anamneesis on atoopia või raske anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, reageerida korduval kokkupuutel allergeenidega tugevamini ja mitte reageerida anafülaksia puhul kasutatavale adrenaliini tavapärasele annusele.

Soonkesta irdumine

Soonkesta irdumisest on teatatud pärast filtratsiooniprotseduuri tehtud vesivedeliku produktsiooni vähendava ravi korral (nt timolool, atsetasolamiid).

Kirurgiline anesteesia

Beetablokeeriva toimega silmaravimid võivad blokeerida süsteemse beetaagonisti, nt adrenaliini toimet. Kui patsient manustab timolooli, tuleb sellest anestesioloogi teavitada.

Toime maksale

Patsientidel, kellel on anamneesis kerge maksahaigus või ravi alguses ebanormaalnealaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja/või bilirubiini väärtus, ei tinginud bimatoprost 24 kuu jooksul soovimatuid reaktsioone maksafunktsioonis. Okulaarselt manustataval timoloolil ei ole teada maksa funktsiooni mõjutavaid kõrvaltoimeid.

Toime silmadele

Enne ravi algust tuleb patsiente teavitada tekkida võivast prostaglandiini analoogide põhjustatud periorbitopaatiast (*prostaglandin analogue periorbitopathy*, PAP) ja silmaiirise pigmentatsiooni pruunimaks muutumisest, sest neid toimeid on täheldatud ravi ajal bimatoprosti ja bimatoprosti/timolooliga. Mõned nendest muutustest võivad olla püsivad ning põhjustada nägemisvälja ahenemist ja silmade erinevat väljanägemist, kui ravitakse ainult ühte silma (vt lõik 4.8). Bimatoprosti/timolooli kasutamisel on teatatud makula tursest, sealhulgas tüstoidsest makula tursest. Seetõttu peab Bimatoprost/Timolol Sandozt kasutama ettevaatusega afaakiaga patsientidel, pseudoafaakiaga patsientidel, kellel on läätse tagumise kapsli rebend või patsientidel, kellel esineb makula turse riskifaktoreid (nt intraokulaarne operatsioon, võrkkesta veeni sulgused, põletikuline silmahaigus ja diabeetiline retinopaatia). Bimatoprost/Timolol Sandozt tuleb kasutada aktiivse silmasisese põletikuga (nt uveiid) patsientidel ettevaatusega, sest põletik võib ägeneda.

Nahk

Kohtades, kus Bimatoprost/Timolol Sandoze lahus puutub korduvalt kokku nahapinnaga, võib tekkida karvakasv. Seetõttu on oluline manustada Bimatoprost/Timolol Sandozt juhiste kohaselt ning vältida selle sattumist põsele või teistele nahapiirkondadele.

Muud seisundid

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud patsientidel, kellel on põletikulised silmahaigused, neovaskulaarne, põletikuline, kinnisenurga glaukoom, kaasasündinud glaukoom või kitsanurga glaukoom.

Uuringutes, kus glaukoomi või silma hüpertensiooniga patsientidele manustati bimatoprosti 0,3 mg/ml, leiti, et silma sagedasem kokkupuude enam kui 1 annuse bimatoprostiga ööpäevas võib vähendada silmasisest rõhku alandavat toimet. Patsiente, kes kasutavad Bimatoprost/Timolol Sandozt koos teiste prostaglandiini analoogidega, tuleb jälgida silmasisese rõhu muutuste suhtes.

Bimatoprost/Timolol Sandoz sisaldab fosfaate ja bensalkooniumkloriidi

Ravim sisaldab 2,68 mg fosfaate ühes milliliitris silmatilkade lahuses.

Ravim sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi ühes milliliitris silmatilkade lahuses.

Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Eemaldage kontaktläätsed enne ravimi manustamist ja pange tagasi 15 minutit pärast manustamist.

On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silma ärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid bimatoprost/timolooli fikseeritud kombinatsiooniga ei ole tehtud. Kui oftalmoloogilist beetablokaatori lahust manustatakse koos suukaudsete kaltsiumkanali blokaatorite, guanetidiini, beetaadrenoblokaatorite, parasümpatomimeetikumide, antiarütmikumide (sh amiodaroon) ja digitaalise glükosiididega, võib ilmuda aditiivne toime, mille tagajärjel tekib hüpotensioon ja/või väljendunud bradükardia.

Timolooli ja ensüümi CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) samaaegsel kasutamisel on teatatud tugevnenud süsteemsest beetablokeerivast toimest (nt südame löögisageduse vähenemine, depressioon).

Aeg-ajalt on teatatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) samaaegsel kasutamisel tekkinud müdriaasist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Bimatoprost/Timolol Sandozt ei tohi raseduse ajal kasutada, v.a juhul, kui see on selgelt näidustatud. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Bimatoprost

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele suurte, emasloomale toksiliste annuste juures (vt lõik 5.3).

Timolool

Epidemioloogilistes uuringutes ei ole ilmnenud vääramisvõimet põhjustavat toimet, kuid beetablokaatorite manustamisel suu kaudu on esinenud risk emakasisese kasvupeetuse tekkeks. Peale selle on vastsündinul täheldatud beetablokaadi sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui Bimatoprost/Timolol Sandozt manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimeste elupäevade jooksul hoolikalt jälgida. Timolooliga tehtud loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust annuste juures, mis on kliiniliselt kasutatavatest oluliselt suuremad (vt lõik 5.3).

Imetamine

Timolool

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Samas ei ole tõenäoline, et timolooli sisaldavate silmatilkade terapeutilised annused on piisavad sellise koguse eritumiseks rinnapiima, et see põhjustaks imikul kliinilisi beetablokaadi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähenemise kohta vt lõik 4.2.

Bimatoprost

Ei ole teada, kas bimatoprost eritub inimese rinnapiima, kuid see eritub lakteerivate rottide piima. Imetavad emad ei tohi Bimatoprost/Timolol Sandozt kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed bimatoprosti/timolooli mõjust inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bimatoprost/Timolol Sandoz mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Nagu kõikide silmaravimite puhul, peab patsient ravimi silma tilgutamisest põhjustatud hägusa nägemise korral enne auto juhtimist või masinatega töötamist ootama nägemise selginemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Bimatoprost/Timolol Sandoz ravimpreparaat

Ohutusprofili kokkuvõte

Bimatoprosti/timolooli kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on piirdunud nendega, mida on varem kirjeldatud seoses toimeainega bimatoprost või timolool. Uusi bimatoprosti/timolooli spetsiifilisi kõrvaltoimeid ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

Enamik bimatoprosti/timolooli kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid okulaarsed ja kerged; ükski kõrvaltoime ei olnud tõsin. 12 kuu kliinilistest andmetest lähtuvalt oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime konjunktivi hüperemia (enamasti minimaalne kuni kerge, arvatavalt mittepõletikulist päritolu), mis esines ligikaudu 26%-l patsientidest ja tingis ravi katkestamise 1,5%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud bimatoprosti/timolooliga tehtud kliiniliste uuringute käigus (igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras) või turuletulekjärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmise konventsiooni alusel:

Väga sage	≥1/10
Sage	≥1/100 kuni <1/10
Aeg-ajalt	≥1/1000 kuni <1/100
Harv	≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Väga harv	< 1/10 000
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh allergilise dermatiidi, angioödeemi, silmaallergia nähud või sümptomid
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	Unetus, hirmunenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
	Teadmata	Düsgeusia, pearinglus
<i>Silma kahjustused</i>	Väga sage	Prostaglandiini analoogide põhjustatud periorbitopaatia, konjunktivi hüperemia
	Sage	Punktjas keratiit, kornea erosioon, põletustunne, konjunktivi ärritus, silma kihelus, torkimistunne silmas, võõrkehatus, silma kuivus, silmalau erüteem, silma valu, fotofoobia, eritis silmast, nägemishäired, silmalau kihelus, nägemisteravuse halvenemine, blefariit, silmalau turse, silma ärritus, pisaravoolu suurenemine, ripsmekasvu vohamine
	Aeg-ajalt	Iriit, konjunktivi turse, silmalau valu, ebaharilik tunne silmas, astenopia, trihhiaas, iirise hüperpigmentatsioon, silmalau retraktsioon, ripsmete värvuse muutus (tumenemine)
	Teadmata	Tsüstoidne makula ödeem, silmade turse, hägustunud nägemine, ebamugavustunne silmas
<i>Südame häired</i>	Teadmata	Bradükardia
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Teadmata	Hüpertensioon
<i>Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Riniit
	Aeg-ajalt	Düspnoe

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
	Teadmata	Bronhospasm (peamiselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), astma
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Silmalau pigmentatsioon, hirsutism, naha hüperpigmentatsioon (periokulaarne)
	Teadmata	Alopeetsia, naha värvuse muutus (periokulaarne)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Väsimus

Nagu teised paiksetl manustatavad silmaravimid, imendub ka Bimatoprost/Timolol Sandoz (bimatoprost/timolool) süsteemsesse vereringesse. Timolooli imendumine võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid nagu süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paiget oftalmilist manustamist on väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Alljärgnevalt on tabelis 2 toodud täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud seoses kummagi toimeainega (bimatoprost või timolool) eraldi ja mis võivad ilmneda ka bimatoprosti/timolooli koosmanustamisel.

Tabel 2.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpotüüreemia ¹
Psühhiaatrilised häired	Depressioon ¹ , mälukaotus ¹ , hallutsinatsioonid ¹
Närvisüsteemi häired	Minestamine ¹ , tserebrovaskulaarne atakk ¹ , <i>myasthenia gravis</i> 'e sümptomite süvenemine ¹ , paresteesia ¹ , ajuisheemia ¹
Silma kahjustused	Kornea vähenenud tundlikkus ¹ , diploopia ¹ , ptoos ¹ , soonkesta irdumine filtratsioonkirurgia järel (vt lõik 4.4) ¹ , keratiit ¹ , blefarospasm ² , võrkkesta verejooks ² , uveit ²
Südame häired	Atrioventrikulaarne blokaad ¹ , südameseiskus ¹ , arütmia ¹ , südamepuudulikkus ¹ , südame paispuudulikkus ¹ , valu rinnus ¹ , südamepekslemine ¹ , tursed ¹
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ¹ , Raynaud' fenomen ¹ , külmad käed ja jalad ¹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Astma ägenemine ² , KOKi ägenemine ² , köha ¹
Seedetrakti häired	Iiveldus ^{1,2} , kõhulahtisus ¹ , düspepsia ¹ , suukuivus ¹ , kõhuvalu ¹ , oksendamine ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Psoriasiformne lööve ¹ või psoriaasi ägenemine ¹ , nahalööve ¹
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia ¹
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Seksuaalfunktsiooni häire ¹ , libiido vähenemine ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia ^{1,2}
Uuringud	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ²

¹ Timolooliga täheldatud kõrvaltoimed

² Bimatoprosti monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Prostaglandiini analoogide põhjustatud periorbitopaatia (PAP)

Prostaglandiini analoogid, sealhulgas Bimatoprost/Timolol Sandoz, võivad esile kutsuda periorbitaalseid lipodüstroofilisi muutuseid, mis võivad viia silmalau vao süvenemise, ptoosi, enoftalmi, silmalau retraktsiooni, dermatokalaasi vähenemise ja skleera alumise osa liigse

paljastumiseni. Muutused on enamasti kerged, võivad tekkida juba üks kuu pärast ravi alustamist Bimatoprost/Timolol Sandozega ning võivad põhjustada nägemisvälja ahenemist isegi juhul, kui patsient ise seda ei märka. PAP-i seostatakse ka periokulaarse naha hüperpigmentatsiooni või pigmentatsiooni muutuste ning hüpertrihhoosiga. Ravi lõpetamisel või üleminekul muule ravile on täheldatud kõigi muutuste osalist või täielikku taandumist.

Vikerkesta hüperpigmentatsioon

Vikerkesta suurenenud pigmentatsioon on tõenäoliselt püsiv. Pigmentatsiooni muutust põhjustab pigem suurenenud melaniinisaldus melanotsüütides kui melanotsüütide arvu suurenemine. Vikerkesta suurenenud pigmentatsiooni pikaajalised tagajärjed ei ole teada. Bimatoprosti silma manustamisega kaasnevad vikerkesta värvimuutused ei pruugi olla märgatavad mitu kuud kuni aastat. Tavaliselt laieneb pupilli ümbritsev pruun pigmentatsioon kontsentriselt vikerkesta välisserva suunas ja kogu vikerkest või selle osad muutuvad pruunikamaks. Teadaolevalt ei mõjuta ravi vikerkesta pigmendilaike ega tähne. Vikerkesta hüperpigmentatsiooni esinemissagedus oli bimatoprosti 0,1 mg/ml silmatilkade lahuse 12. kasutuskuul 0,5%. Bimatoprosti 0,3 mg/ml silmatilkade lahuse korral oli esinemissagedus 12. kasutuskuul 1,5% (vt tabel 2 lõigus 4.8) ning see ei suurenenud kolmeaastase ravi järel.

Fosfaati sisaldavate silmatilkadega seoses teatatud kõrvaltoimed

Mõnel sarvkesta olulise kahjustusega patsiendil on seoses fosfaati sisaldavate silmatilkade kasutamisega väga harva teatatud sarvkesta kaltsifikatsiooni tekkimise juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Bimatoprosti/timolooli paikne üleannustamine ei ole tõenäoline ega ole seostatav mürgistusega.

Bimatoprost

Kui bimatoprosti/timolooli tahtmatult alla neelatakse, võib olla abi järgmisest teabest: kahepäevases suukaudse manustamise uuringus rottidel ja hiirtel ei põhjustanud bimatoprosti annused kuni 100 mg/kg ööpäevas mingit toksilist toimet. Väljendatuna mg/m² on see annus vähemalt 70 korda suurem kui ühe pudeli bimatoprosti/timolooli ekslik manustamine 10 kg kaaluvale lapsele.

Timolool

Timolooli süsteemse üleannustamise sümptomiteks on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, pearinglus, õhupuudustunne ja südameseiskus. Neerukahjustusega patsientidel tehtud uuring näitas, et timolool ei ole kergesti dialüüsitarv.

Üleannustamise korral peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, beetablokaatorid, ATC kood: S01ED51

Toimemehhanism

Bimatoprost/Timolol Sandoz sisaldab kahte toimeainet: bimatoprosti ja timolooli. Need kaks komponenti vähendavad silmasisest rõhku teineteist täiendavate toimemehhanismide kaudu ja kombineeritud toime tulemusel tekib täiendav silmasisese rõhu langus võrreldes kummagi preparaadi eraldi manustamisega. Bimatoprost/Timolol Sandoze toime avaldub kiiresti.

Bimatoprost on tugevatoimeline silmasisest rõhku langetav toimeaine. See on sünteetiline prostamiid, mis ei toimi ühegi tuntud prostaglandiini retseptori kaudu ning on struktuurilt sarnane prostaglandiin $F_{2\alpha}$ -le ($PGF_{2\alpha}$). Bimatoprost jäljendab selektiivselt hiljuti biosünteetisid ainetes – prostamiidide toimeid. Prostamiidi retseptori struktuur ei ole veel kindlaks tehtud. Bimatoprost vähendab inimesel silmasisest rõhku, suurendades vedeliku väljavoolu läbi trabekulaarvõrgustiku ja suurendades uveoskleraalsel väljavoolu.

Timolool on mitteselektiivne beeta₁- ja beeta₂-adrenoretseptori blokaator, millel ei ole olulist sisemist sümpatomimeetilist, otsest kardiodepressiivset ega lokaalset anesteetilist (membraane stabiliseerivat) toimet. Timolool langetab silmasisest rõhku, vähendades vesivedeliku moodustumist. Täpne toimemehhanism ei ole selge, kuid tõenäoline on endogeenselt beetaadrenergilisest stimulatsioonist tingitud suurenenud tsüklilise AMP-sünteesi pärssimine.

Kliinilised toimed

Bimatoprost/Timolol Sandoze silmasisest rõhku alandav toime on vähemalt samaväärne mõlema preparaadi, bimatoprosti (üks kord ööpäevas) ja timolooli (kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel saadava toimega.

Olemasolevate andmete põhjal bimatoprosti/timolooli kohta võib oletada, et õhtune ravimi manustamine võib olla tõhusama toimega silmasisese rõhu langetamisel kui hommikune ravimi manustamine. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse patsiendi ravisoostumuse tõenäosust.

Lapsed

Bimatoprosti/timolooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 eluaastat ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bimatoprost/Timolol Sandoz ravimpreparaat

Bimatoprosti ja timolooli plasmakontsentratsioonid määrati ristuuritus, kus võrreldi monoterapiaid bimatoprost/timolool-raviga tervetel uuritavatel. Eri komponentide süsteemne imendumine oli minimaalne ja seda ei mõjutanud koosmanustamine ühes ravimvormis.

12 kuud kestnud uuritus, kus mõõdeti süsteemset imendumist, ei täheldatud kummagi komponendi kuhjumist.

Bimatoprost

Bimatoprost läbib *in vitro* hästi inimese korneat ja skleerat. Pärast okulaarset manustamist on bimatoprosti süsteemne sisaldus väga väike ja akumulatsiooni aja möödudes ei toimu. Üks kord ööpäevas ühe tilga 0,03% bimatoprosti silma manustamise järel kahe nädala vältel ilmnes maksimaalne kontsentratsioon veres 10 minutit pärast annuse manustamist ja vähenes 1,5 tunni jooksul pärast manustamist allapoole määratavat taset (0,025 ng/ml). Keskmised C_{max} ja AUC_{0-24h} väärtused olid 7. ja 14. päeval vastavalt ligikaudu 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, näidates, et toimeaine tasakaalukontsentratsioon saavutati esimese annustamisnädala jooksul.

Bimatoprost jaotub mõõdukalt keha kudedes ja süsteemne jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil oli inimesel 0,67 l/kg. Inimese veres leidub bimatoprosti peamiselt plasmas. Bimatoprost seondub plasma valkudega ligikaudu 88% ulatuses.

Kui silma manustatud ravim jõuab süsteemsesse ringesse, on bimatoprost peamine tsirkuleeriv vorm veres. Seejärel toimub bimatoprosti oksüdatsioon, N-deetülatsioon ja glükuronidatsioon, mille käigus moodustub hulk eri metaboliite.

Bimatoprost elimineeritakse peamiselt renaalse ekskretsiooni teel. Kuni 67% tervetele vabatahtlikele intravenoosselt manustatud annusest eritus uriiniga, 25% annusest eritus väljaheitega. Veenisisese manustamise järel määratud eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 45 minutit, vere kogukliirens oli 1,5 l/h/kg.

Ravimi omadused eakatel

Pärast bimatoprosti manustamist 2 korda ööpäevas oli keskmine AUC_{0-24h} väärtus eakatel (65-aastased või vanemad uuritavad) 0,0634 ng•h/ml, mis on oluliselt suurem kui noortel täiskasvanutel – 0,0218 ng•h/ml. Kuna ravimi süsteemne sisaldus pärast okulaarset manustamist oli väga väike nii

eakatel kui ka noortel uuritavatel, ei ole see leid kliiniliselt oluline. Aja jooksul ei akumulbeerunud bimatoprost veres ning ohutusprofiil oli noorematel ja vanematel patsientidel sarnane.

Timolool

Pärast silmatilkade 0,5% lahuse inimesele silma manustamist kaeoperatsiooni ajal oli timolooli maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus 1 tund pärast annustamist 898 ng/ml. Osa annusest imendus süsteemsesse ringesse, kus see metaboliseerus kiiresti maksas. Timolooli plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 4...6 tundi, ta metaboliseerub osaliselt maksas. Timolool ning selle metaboliidid erituvad neerude kaudu. Timolool ei seondu plasmas ulatuslikult.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bimatoprost/Timolol Sandoz ravimpreparaat

Bimatoprosti/timolooli korduval manustamisel okulaarse toksilisuse uuringutes ei ilmnenud erilisi ohte inimesele. Ravimi üksikkomponentide okulaarse ja süsteemse ohutuse profiil on hästi määratletud.

Bimatoprost

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud närlistel näitasid liigispetsiifilist aborti süsteemse sisalduse puhul, mis oli 33...97 korda suurem kui inimestel pärast okulaarset manustamist. Ahvidel, kellele manustati bimatoprosti okulaarselt kontsentratsioonides $\geq 0,03\%$ ööpäevas ühe aasta vältel, suurenes vikerkesta pigmentatsioon ja ilmsed pöörduvad, annusest sõltuvad periokulaarsed toimed, mida iseloomustas väljapaistev ülemine ja/või alumine *sulcus lacrimalis*'e ja palpebraalse fissuuri laienemine. Suurenenud vikerkesta pigmentatsioon näib olevat põhjustatud suurenenud melaniini produktsioonist melanotsüütides ja mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Periokulaarse toimega seoses ei ole leitud funktsionaalseid ega mikroskoopilisi muutusi ja periokulaarsete muutuste tekkemehhanism ei ole teada.

Timolool

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid

Naatriumkloriid

Dinaatriumfosfaatheptahüdraat

Sidrunhappemonohüdraat

Kontsentreeritud vesinikkloriidhape või naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Puhastatud vesi

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist:

4 nädalat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Silmatilgad, lahus on pakendatud valgesse väikese tihedusega polüetüleenist pudelisse suure tihedusega polüetüleenist tumesinise keeratava korgiga ning valge väikese tihedusega polüetüleenist tilgutiga ja pakendatud karpi.

Iga pudel on täidetud mahuni 3 ml.

Pakendi suurused:

1, 3 pudelit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

947417

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.04.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2022