

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 0,3 mg bimatoprosti ja 5 mg timolooli (6,8 mg timoloolmaleaadina).
INN. *Bimatoprostum, timololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi.
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 täiskasvanutel avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral, kui haigus ei allu piisavalt 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.

Pisarakanali tõkestamine 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 abiainetete 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. Beeta-adrenoblokaatori (timolool) sisalduse tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed ja kopsudega seotud 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 hüpotenstiivset 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 ülejunkte ajale tuleb neid manustada esimese astme AV-blokaadiga patsientidele ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

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

Hingamisteede häired

Pärast teatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamist on teatatud hingamisteede reaktsioonidest, sh astmaga patsientidel bronhospasmide 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 spontaanse hüpotüümia oht 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 suukaudselt 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 atopia 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 oli anamneesis kerge maksahaigus või ravi alguses ebanormaalne alaniinaminotransferaasi (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 ripsmete kasvust, silmalau ja silmaümbruse naha tumenemisest ja vikerkesta tugevama pigmenteerumisest, sest neid toimeid on täheldatud bimatoprosti ja bimatoprosti/timolooli kasutamisel. Vikerkesta tugevam pigmentatsioon võib olla püsiv ja ainult ühe silma ravimisel põhjustada silmade erinevat väljanägemist. Bimatoprost/Timolol Sandoz-ravi lõppedes võib vikerkesta pigmentatsioon olla püsiv. Pärast 12 kuud kestnud ravi bimatoprosti/timolooliga oli vikerkesta pigmentatsiooni esinemissagedus 0,2%. Pärast 12 kuud kestnud ainult bimatoprosti sisaldavate silmatilkade manustamist oli see sagedus 1,5% ega suurenenud kolme järgneva aasta jooksul. Pigmentatsiooni muutus on põhjustatud suurenenud melaniini produktsioonist melanotsüütides ja mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Vikerkesta suurenenud pigmentatsiooni pikaajalised mõjud ei ole teada. Bimatoprosti manustamisega tekkiv vikerkesta värvuse muutus võib jääda märkamatuks kuudeks kuni aastateks. Ravi ei ole mõjutanud pigmendilaike ega tähne vikerkestal. Periorbitaalse koe pigmentatsioon on mõnedel patsientidel olnud pöörduv. Bimatoprosti/timolooli kasutamisel on teatatud makula tursesest, sealhulgas tüstoidsest makula tursesest. Seetõttu peab Bimatoprost/Timolol Sandozt kasutama ettevaatusega afaakiaga patsientidel, pseudoafaakiaga patsientidel, kellel on läätse tagumise kapsli rebend, ja patsientidel, kellel esineb makula turse riskifaktoreid (nt silmaoperatsioon, 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 lahuse puutub korduvalt kokku nahapinnaga, võib tekkida karvakasv. Seetõttu on oluline manustada Bimatoprost/Timolol Sandozt juhiste kohaselt ning vältida selle sattumist põsele või teistele nahapiirkondadele.

Abiained

Bimatoprost/Timolol Sandozes sisalduv säilitusaine bensalkooniumkloriid võib põhjustada silma ärritust. Enne silmatilkade manustamist tuleb kontaktläätsed eemaldada ja need võib tagasi panna 15 minutit pärast ravimi manustamist. On teada, et bensalkooniumkloriid muudab pehmete kontaktläätsede värvust. Kontakti pehmete kontaktläätsedega tuleb vältida.

Bensalkooniumkloriid on põhjustanud tähnulist keratopaatiat ja/või toksilist haavandunud keratopaatiat. Seetõttu tuleb kuiva silma või sarvkesta kahjustusega patsiente Bimatoprost/Timolol Sandoze sagedasel või pikaajalisel kasutamisel hoolikalt jälgida.

Muud haigusseisundid

Bimatoprost/Timolol Sandozt 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.

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 ilmned aaditiivne 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 (epinefriini) 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 väärarenguid põhjustavat toimet, kuid beetablokaatorite manustamisel suu kaudu on esinenud emakasisesest kasvupeetust. 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 reproduktiivtoksilisust 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 Bimatoprost/Timolol Sandoze mõjust inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bimatoprost/Timolol Sandozel on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. 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 raske. 12 kuu kliinilistest andmetest lähtuvalt oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime konjunktiiv hüperemia (enamasti minimaalne kuni kerge, arvatavalt mittepõletikulist päritolu), mis esines 26%-l patsientidest ja tingis ravi katkestamise 1,5%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmise konventsiooni alusel:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ 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, hirmuunenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu, pearinglus
	Teadmata	Düsgeusia
<i>Silma kahjustused</i>	Väga sage	Konjunktiiv hüperemia
	Sage	Punktjas keratiit, kornea erosioon, põletustunne, konjunktiivi ärritus, silma sügelus, torkimistunne, võõrkehatus, silma kuivus, silmalau erüteem, silma valu, fotofoobia, eritis silmast, nägemishäired, silmalau sügelemine, nägemisteravuse halvenemine, blefariit, silmalau turse, silma ärritus, pisaravoolu suurenemine, ripsmete vohamine.
	Aeg-ajalt	Iriit, konjunktiivi turse, silmalau valu, ebaharilik tunne silmas, astenopia, trihhiaas, iirise hüperpigmentatsioon, lau <i>sulcus lacrimalis</i> 'e süvenemine, silmalau retraktsioon, ripsmete värvuse muutus (tumenemine).
	Teadmata	Tsüstoidne makula ödeem, silmade turse, hägustunud nägemine, ebamugavustunne silmas
<i>Südame häired</i>	Teadmata	Bradükardia
<i>Respiratoorsed, rindkere</i>	Sage	Riniit

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt	Düspnoe
	Teadmata	Bronhospasm (peamiselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), astma
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Silmalau pigmentatsioon, hirsutism, naha hüperpigmentatsioon (periokulaarne)
	Teadmata	Alopeetsia, naha värvuse muutus (silma ümbruses)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Teadmata	Väsimus

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

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

Tabel 2.

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

¹ Timolooliga täheldatud kõrvaltoimed

² Bimatoprosti monoterapiaga täheldatud kõrvaltoimed

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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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: kaheädalases 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 Bimatoprost/Timolol Sandoze eksslik manustamine 10 kg kaaluvale lapsele.

Timolool

Süsteemse üleannustamise sümptomiteks on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, peeringlus, 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_{2α}-le (PGF_{2α}). Bimatoprost jälgendab 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 endogeensest beetaadrenergilisest stimulatsioonist tingitud suurenenud tsüklilise AMP-sünteesi pärssimine.

Kliiniline toime

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

12 kuud kestnud uuringus, 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 umbes 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, näidates, et ravimi 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-deetilatsioon ja glükuronidatsioon, mille käigus moodustub hulk eri metaboliite.

Bimatoprost elimineeritakse peamiselt renalse ekskretsiooni teel. Kuni 67% tervetele vabatahtlikele intravenoosselt manustatud annusest eritus uriiniga, 25% annusest eritus väljaheitega. Veenisisesest manustamisest 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-aastastel ja vanematel uuritavatel) 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 akumulunud 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 seonu 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

Konventsionaalsed farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud närilistel 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 ilmnesid 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

Natriumkloriid

Dinaatriumfosfaatheptahüdraat

Sidrunhappemonohüdraat

Kontsentreeritud vesinikkloriidhape või naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks)

Puhastatud vesi

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast avamist: 4 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged väikese tihedusega polüetüleenist pudelid suure tihedusega polüetüleenist tumesinise keeratava korgiga ja valge väikese tihedusega polüetüleenist tilgutiga.

Iga pudel on täidetud mahuni 3 ml.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- kartongkarp, milles on 1 pudel või 3 pudelit lahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

947417

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2019