

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bimatoprost/Timolol ELVIM 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 (6,83 mg timoloolmaleaadina)
INN. *Bimatoprostum, timololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml lahust sisaldab 1,42 mg fosfaate ja 0,05 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus, praktiliselt osakestevaba.

Osmolaalsus: 260...310 mOsmol/kg

pH: 7,0...7,6

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silma siserõhu alandamine avatud nurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei allu ravile paiksete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus täiskasvanutel (sealhulgas eakad)

Soovitatav annus on üks tilk Bimatoprost/Timolol ELVIM haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas, manustatuna kas hommikul või õhtul. Ravimit tuleb iga päev manustada samal ajal.

Bimatoprosti/timolooli puudutavad saadaolevad avaldatud andmed viitavad sellele, et õhtune annustamine võib silma siserõhu alandamisel olla hommikusest manustamisest efektiivsem. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse ravisoostumuse tõenäosust (vt lõik 5.1).

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise plaanipärase annusega. Annus ei tohi ületada ühte tilka päevas haige(te)sse silma(desse).

Neeru- ja maksakahjustus

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

kasutada sellistel patsientidel ettevaatlikult.

Lapsed

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

Manustamisviis

Okulaarne.

Patsientide puhul, kes kannavad kontaktläätsesid, vt lõik 4.4.

Kui kasutatakse enam kui ühte lokaalset silmaravimit, tuleb igäüht neist tilgutada vähemalt 5-minutilise vahega.

Nasolakrimaalne surve või silmade sulgemine 2 minuti jooksul vähendab süsteemset imendumist. Selle tulemusena võivad väheneda süsteemsed kõrvaltoimed ja suurenda lokaalne toime.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid, võivad toimeained (bimatoprost/timolool) imenduda süsteemsesse vereringesse. Eri toimeainete süsteemse imendumise suurenemist ei ole täheldatud. Beeta-adrenoblokaatori (timolool) sisalduse tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, kopsudega seotud ja muud kõrvaltoimed, mida teatakse süsteemselt kasutatavate beeta-adrenoblokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast toopilist oftalmilist manustamist on väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Patsiente, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (nt südamepõrgarteritõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja kes saavad hüpotensiivset ravi beeta-blokaatoritega, tuleb kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Patsiente, kellel esineb kardiovaskulaarseid haigusi, tuleb jälgida nende haiguste nähtude süvenemise ja kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Negatiivse toime tõttu ülejuhteajale tuleb beeta-blokaatoreid esimese astme südameblokaadiga patsientidele kasutada ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

Patsiente, kellel on rasked perifeerse verevarustuse häired (nt Raynaud' tõve raske vorm või Raynaud' sündroom), tuleb ravida ettevaatusega.

Respiratoorsed häired

Teatud oftalmiliste beeta-blokaatorite manustamise järel on teatatud hingamisega seotud reaktsioonidest, sh surm bronhospasmi tõttu astmahaigetel.

Bimatoprost/Timolol ELVIM'i tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, ja ainult siis, kui võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid.

Endokriinsüsteemi häired

Beeta-adrenoblokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on spontaansed hüpopglükeemia oht, või labiilse diabeediga patsientidele, sest beeta-blokaatorid võivad varjata ägeda hüpopglükeemia sümptomeid.

Beeta-adrenoblokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüreoidismi nähte.

Sarvkesta haigused

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad indutseerida silmade kuivust. Sarvkestade haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Teised beetablokaatorid

Toime silma siserõhule või süsteemse beetablokaadi teadaolevad toimed võivad tugevneda, kui timolooli manustatakse patsientidele, kes juba saavad süsteemseid beetablokaatoreid. Nende patsientide reaktsiooni tuleb hoolikalt jälgida. Kahe lokaalse beetaadrenoblokaatori manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võib atopia või raskete anafülaktiliste reaktsioonide anamneesiga patsientidel ilmuda ägedam reageerimine korduval kokkupuutel selliste allergeenidega ning vastuse puudumine anafülaktilise reaktsiooni ravis kasutatavale adrenaliini tavapärasele annusele.

Soonkesta irdumine

Vesivedeliku tekkimise vastaste ravimite (nt timolooli, atsetasoolamiidi) manustamisel pärast filtrimisprotseduure on teatatud soonkesta irdumisest.

Kirurgiline anesteesia

Oftalmoloogiliste beetablokaatorite kasutamine võib blokeerida süsteemsete beeta-adrenergiliste ravimite (nt adrenaliini) toimet. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient kasutab timolooli.

Toime maksale

Patsientidel, kellel oli anamneesis kerge maksahaigus või ravi alguses ebanormaalnealaniin-aminotransferaasi (ALAT), aspartaat-aminotransferaasi (ASAT) ja/või bilirubiini väärtus, ei tekitanud bimatoprosti silmatilgad 24 kuu jooksul kõrvaltoimeid maksafunktsioonis. Okulaarselt manustataval timoloolil ei ole teada maksa funktsiooni mõjutavaid kõrvaltoimeid.

Toimed silmadele

Enne ravi algust tuleb patsiente teavitada tekkida võivast ripsmete kasvust, silmalau või silmaümbruse naha tumenemisest ja pruuni vikerkesta tugevamast pigmenteerumisest, sest neid toimeid on täheldatud bimatoprosti ja bimatoprosti/timolooli kasutamisel. Vikerkesta tugevam pigmenteerumine võib olla püsiv ja ainult ühe silma ravimisel põhjustada silmade erinevat väljanägemist. Bimatoprost/Timolol ELVIM'iga ravi lõppedes võib vikerkesta pigmentatsioon olla püsiv. Pärast 12 kuud kestnud ravi bimatoprost/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 muutumine tuleneb pigem melanotsüütide suurenenud melaniinisaldusest kui melanotsüütide arvu suurenemisest. Vikerkesta tugevama pigmenteerumise pikaajaline mõju ei ole teada. Bimatoprosti manustamisel tekkiv vikerkesta värvi muutus võib mitu kuud või aastat olla mittemärgatav. Ravi ei mõjuta vikerkesta pigmenditähne ja neevusi. Mõnedel patsientidel on teatatud periorbitaalse koe pöörduvast pigmentatsioonist.

Bimatoprosti/timolooli puhul on esinenud maakula ödeemi, sealhulgas tsüstoidset maakula ödeemi.

Seetõttu tuleb Bimatoprost/Timolol ELVIM'i kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on afaakia, pseudoafaakia koos rebenenud tagumise läätskapsliga või teadaolev maakula ödeemi risk (nt silmasisene kirurgia, reetina veeniummistused, põletikuline silmahaigus ja diabeetiline retinopaatia).

Bimatoprost/Timolol ELVIM'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on äge silmasisene põletik (nt uveiid), sest põletik võib süveneda.

Toime nahale

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

Muud haigusseisundid

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud patsientidel, kellel on põletikulised silmahaigused, neovaskulaarne, põletikuline, kinnise nurga glaukoom, kaasasündinud glaukoom või kitsa nurga glaukoom.

Uuringutes, kus glaukoomi või silma hüpertensiooniga patsientidele manustati bimatoprosti 0,3 mg/ml, leiti, et silma sagedasem kokkupuude enam kui 1 annuse bimatoprostiga päevas võib vähendada silma siserõhku alandavat toimet. Patsiente, kes kasutavad Bimatoprost/Timolol ELVIM'i koos teiste prostaglandiini analoogidega, tuleb jälgida silma siserõhu muutuste suhtes.

Abiained

Ravim sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi ühes ml lahuses.

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. Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Patsiendid peavad eemaldama kontaktläätsed enne ravimi manustamist ja panema tagasi 15 minutit pärast manustamist.

Ravim sisaldab 1,42 mg fosfaate ühes ml-s silmatilkade lahuses.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Kui oftalmoloogilist beetablokaatori lahust manustatakse koos suukaudsete kaltsiumkanali blokaatorite, guanetidiini, beeta-adrenoblokaatorite, parasümpatomimeetikumide, antiarütmikumide (sh amiodarooni) ja digitaalise glükosiididega, võib ilmneda 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 oftalmiliste 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 ELVIM'i ei tohi kasutada raseduse ajal, 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 väärenguid põhjustavat toimet, kuid beetablokaatorite manustamisel suu kaudu on esinenud emakasisest kasvupeetust. Peale selle on vastündinul täheldatud beeta-adrenoretseptorite blokaadi sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui Bimatoprost/Timolol ELVIM'i manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastündinut 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 beetablokeerivaid sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamise 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 ELVIM'i kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed bimatoprosti/timolooli mõjust inimeste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Bimatoprosti/timolooli kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on piirdunud nendega, mida on varem kirjeldatud seoses toimeainega bimatoprost või timolool. Uusi bimatoprosti/timoloolile 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% patsientidest ja tingis ravi katkestamise 1,5% patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabel 1 annab ülevaate kliiniliste uuringute ajal või turuletulekujärgsel perioodil kõigi bimatoprosti/timolooli preparaatidega (mitme- ja üheannuselised) seoses teatatud kõrvaltoimetest (igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud raskusastme vähenemise järjekorras).

Allpool toodud võimalike kõrvaltoimete sagedus on määratletud, kasutades järgnevat konventsiooni. 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

Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh allergilise dermatiidi, angioödeemi, silmaallergia nähud või sümptomid
Psühhiaatrilised häired	Teadmata	Unetus ² , hirmuunenäod ²
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Teadmata	Düsgeusia ² , pearinglus ²
Silma kahjustused	Väga sage	Konjunktivi hüperemia
	Sage	Tähtiline keratiit, kornea erosioon ² , põletustunne ² , konjunktivi ärritus ¹ , silma sügelus, torkimistunne ² , võõrkehatus, silma kuivus, silmalau erüteem, silma valu, fotofoobia, eritisilmast ² , nägemishäired ² , silmalau sügelemine, nägemisteravuse langus ² , blefariit ² , silmalau turse, silma ärritus, suurenenud pisaravool, ripsmete vohamine
	Aeg-ajalt	Iriit ² , konjunktivi turse ² , silmalau valu ² , ebanormaalne tunne silmas ² , astenopia, trihhias ² , iirise hüperpigmentatsioon ² , lau <i>sulcus lacrimalis</i> 'e süvenemine, silmalau retraktsioon ² , ripsmete värvimuutused (tumenemine) ¹ .
	Teadmata	Tsüstjas maakula ödeem ² , silma turse, hägustunud nägemine ² , ebamugavustunne silmas
Südame häired	Teadmata	Bradükardia
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Riniit ²
	Aeg-ajalt	Düspnoe
	Teadmata	Bronhospasm (peamiselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel) ² , astma
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Silmalau pigmentatsioon ² , hirsutism ² , naha hüperpigmentatsioon (periokulaarne)
	Teadmata	Alopeetsia ² , naha värvimuutus (periokulaarne)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Väsimus

¹ kõrvaltoimed, mida täheldati ainult bimatoprosti/timolooli säilitusaineteta ravimpreparaadiga

² kõrvaltoimeid täheldati ainult bimatoprosti/timolooli säilitusainega (bensalkooniumkloriid) ravimpreparaadiga

Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid võib ka Bimatoprost/Timolol ELVIM

(bimatoprost/timolool) imenduda süsteemsesse vereringesse. Timolooli imendumine võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid, nagu süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast toopilist 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 (bimatoprosti ja timolooliga) eraldi ning mis võivad ilmneda ka bimatoprosti/timolooli puhul.

Tabel 2	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia 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 , soonkestapõletik 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 , valu ülakõhus 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 langus ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Jõuetus ^{1,2}
Uuringud	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ²

¹kõrvaltoimed, mida täheldati timolooliga

²kõrvaltoimed, mida täheldati bimatoprostiga

Fosfaati sisaldavate silmatilkadega seoses teatatud kõrvaltoimed

Tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel on väga harva teatatud fosfaate sisaldavate silmatilkade kasutamise seoses sarvkesta lubjastumisest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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: kahenädalases suukaudse manustamise uuringus rottidel ja hiirtel ei põhjustanud bimatoprosti annused kuni 100 mg/kg/päevas 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

Süsteemse üleannustamise sümptomid hõlmavad: bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, peeringlus, õhupuudustunne ja südame seiskus. Neerupuudulikkusega patsientidel tehtud uuring näitas, et timolool ei ole kergesti dialüüsitav.

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 ELVIM sisaldab kahte toimeainet: bimatoprosti ja timolooli. Need kaks komponenti vähendavad silma siserõhku teineteist täiendavate toimemehhanismide kaudu ja kombineeritud toime tulemusel tekib täiendav silma siserõhu langus võrreldes kummagi preparaadi üksi manustamisega. Bimatoprost/Timolol ELVIM'i toime avaldub kiiresti.

Bimatoprost on tugevatoimeline silma siserõhku langetav toimeaine. See on sünteetiline prostamiid, mis ei toimi ühegi tuntud prostaglandiini retseptori kaudu ning on struktuurilt sarnane prostaglandiin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Bimatoprost jälgendab selektiivselt hiljuti biosünteetisid ainetes – prostamiidide toimeid. Prostamiidi retseptori struktuur ei ole veel kindlaks tehtud. Bimatoprost vähendab inimesel silma siserõhku, 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 silma siserõhku, vähendades vesivedeliku moodustumist. Täpne toimemehhanism ei ole selge, kuid tõenäoline on endogeensest beeta-adrenergilisest stimulatsioonist tingitud suurenenud tsüklilise AMP-sünteesi pärssimine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Bimatoprosti/timolooli silma siserõhku alandav toime on vähemalt samaväärne mõlema toimeaine, bimatoprosti (üks kord ööpäevas) ja timolooli (kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel saadava toimega. Bimatoprosti/timolooli puudutavad saadavalolevad avaldatud andmed viitavad sellele, et õhtune annustamine võib silma siserõhu alandamisel olla hommikusest manustamisest efektiivsem. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse ravisoostumuse tõenäosust.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravim Bimatoprost/Timolol ELVIM

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

Kaksteist kuud kestnud uuringus, kus mõõdeti süsteemset imendumist, ei täheldatud kummagi komponendi kuhjumist.

Bimatoprost

Bimatoprost läbib in vitro hästi inimese korneat ja skleerat. Pärast silmasisest manustamist on bimatoprosti süsteemne sisaldus väga madal ja akumulatsiooni aja möödudes ei toimu. Üks kord päevas ühe tilga 0,03% bimatoprosti manustamise järel silma kahe nädala vältel ilmnes maksimaalne kontsentratsioon veres 10 minutit pärast annuse manustamist ja vähenesid 1,5 tunni jooksul pärast manustamist allapoole määratavat taset (0,025 ng/ml). Keskmised C_{max} ja $AUC_{0-24hrs}$ 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-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 ja vanemad uuritavad) 0,0634 ng•h/ml, oluliselt kõrgem kui noortel täiskasvanutel – 0,0218 ng•h/ml. Et ravimi süsteemne sisaldus pärast okulaarset manustamist oli väga madal nii eakatel kui ka noortel uuritavatel, ei ole see leid kliiniliselt oluline. Aja jooksul ei akumulierenud bimatoprost veres ning ohutusprofiil oli noorematel ja vanematel patsientidel sarnane.

Timolool

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravim Bimatoprost/Timolol ELVIM

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 närilistel näitasid liigispetsiifilist aborti süsteemse sisalduse puhul, mis oli 33...97 korda suurem, kui inimestel pärast okulaarset manustamist.

Ahvidel, kellele manustati bimatoprosti okulaarselt kontsentratsioonides $\geq 0,03\%$ päevas ühe aasta vältel, suurenes vikerkesta pigmentatsioon ja ilmnesid pöörduvad, annusest sõltuvad periokulaarsed toimed, mida iseloomustas väljapaistev ülemine ja/või alumine *sulcus lacrimalis* 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
Dinaatriumfosfaat
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast pudeli esmast avamist: kasutada 28 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast pudeli esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravim on pakendatud 5 ml valgesse madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) pudelisse, millel on valge madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) tilguti ja valge kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) kork, millel on võltsimiskindel rõngas.

Üks pudel sisaldab 3 ml lahust.

Karp sisaldab 1 pudelit 3 ml silmatilkade lahusega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA ELVIM
Kurzemes pr. 3G
Rīga, LV-1067
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1058122

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.04.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2022