

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bimabloc 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost och 5 mg timolol (som timololmaleat).

En droppe av lösningen innehåller 9 mikrogram bimatoprost och 0,15 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid.

Varje ml lösning innehåller 0,95 mg fosfater.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

pH: 7,0-7,6

Osmolalitet: 250 – 310 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Reduktion av intraokulärt tryck hos vuxna patienter med glaukom med öppen kammarvinkel eller okulär hypertension, som inte svarar tillräckligt på topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dosering till vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad dos är en droppe Bimabloc i det (de) drabbade ögat (ögonen) en gång dagligen, administrerat antingen på morgonen eller på kvällen. Det ska administreras vid samma tidpunkt varje dag.

Data i befintlig litteratur för bimatoprost+timolol tyder på att den intraokulära trycksänkande effekten kan vara högre vid administrering på kvällen än på morgonen.

När man överväger om administrering ska ske på morgonen eller på kvällen ska dock sannolikheten för patientens följsamhet övervägas (se avsnitt 5.1).

Vid glömd dos ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen ska inte överstiga en droppe dagligen i det (de) drabbade ögat (ögonen).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Bimatoprost+timolol har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Därför ska försiktighet iaktas vid behandling av dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Bimabloc för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Okulär användning.

Vid samtidig användning av flera topikala ögonprodukter ska var och en av produkterna administreras med minst 5 minuters mellanrum.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller hålla ögonlocken slutna under 2 minuter minskas den systemiska absorptionen. Detta kan leda till en minskning av systemiska biverkningar och ökad lokal aktivitet.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller en anamnes med bronkialastma, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.

4.4. Varningar och försiktighet

Liksom andra topikalt applicerade oftalmiska läkemedel kan de aktiva substanserna (timolol/ bimatoprost) i Bimabloc absorberas systemiskt. Någon ökad systemisk absorptionen av de enskilda aktiva substanserna har inte observerats. Till följd av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som ses med systemiska betablockerare förekomma. Förekomsten av systemiska biverkningar efter lokal oftalmisk administrering är lägre än vid systemisk administrering. För reduktion av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och lågt blodtryck ska behandling med betablockerare bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva substanser ska övervägas. Patienter med hjärtsjukdomar ska övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar. På grund av den negativa effekten på överledningstiden, ska betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med hjärtblock av första graden.

Kärlrubbingar

Patienter med svåra perifera cirkulationsstörningar (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) ska behandlas med försiktighet.

Respiratoriska rubbningar

Symtom från lungor, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Bimabloc ska användas med försiktighet till patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Endokrina rubbningar

Adrenerga betablockerare ska ges med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med instabil diabetes, eftersom betablockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betablockerare kan också dölja tecken på hypertyreos.

Korneasjukdomar

Oftalmiska betablockerare kan orsaka torra ögon. Patienter med hornhinnnesjukdomar bör behandlas med försiktighet.

Andra betablockerande medel

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan får ett systemiskt betablockerande medel. Man ska noga observera hur dessa patienter svarar på behandlingen. Användning av två lokala betablockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Anafylaktiska reaktioner

Vid behandling med betablockerare kan patienter som tidigare uppvisat atopi eller allvarliga anafylaktiska reaktioner på en mängd allergener, reagera mer kraftigt på upprepad exponering för sådana allergener och svara dåligt på den normala adrenalindos som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Koroidalavlossning

Koroidalavlossning har rapporterats vid administrering av behandling som hämmar produktionen av kammarvatten (t.ex. timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Anestesi vid kirurgiska ingrepp

Betablockerande oftalmologiska preparat kan blockera effekten av systemiska β -agonister, t.ex. av adrenalin. Anestesiläkaren ska informeras om att patienten får timolol.

Effekter på leverfunktion

Bimatoprost hade ingen oönskad effekt på leverfunktionen sett över 24 månader hos patienter med tidigare lätt nedsatt leverfunktion eller onormala ALAT-, ASAT- och/eller bilirubinvärden vid baslinjen. Okulärt administrerat timolol har inga kända biverkningar på leverfunktionen.

Okulära effekter

Innan behandlingen inleds ska patienterna informeras om risken för ögonfranstillväxt, mörkare ögonlock, mörkare periokulär hud och ökad brun irispigmentering, eftersom dessa förändringar har observerats under behandling med bimatoprost och bimatoprost+timolol. Ökad irispigmentering är sannolikt permanent och kan leda till skillnader i utseende mellan ögonen om endast ett öga behandlas. Efter avslutad behandling med bimatoprost+timolol kan pigmenteringen av iris vara bestående. Efter 12 månaders behandling med bimatoprost+timolol var incidensen av irispigmentering 0,2 %. Efter 12 månaders behandling med enbart bimatoprost ögondroppar var incidensen 1,5 % och ökade inte efter 3 års behandling. Den

ändrade pigmenteringen beror på ökat melanininnehåll i melanocyterna snarare än på en ökning av antalet melanocyter. De långsiktiga effekterna av ökad irispigmentering är inte kända. Det kan dröja flera månader eller år innan de färgförändringar i iris som har setts vid oftalmisk administrering av bimatoprost blir märkbara. Varken nevi eller fräknar i iris tycks påverkas av behandlingen. Pigmentering av periorbital vävnad har rapporterats vara reversibel hos vissa patienter.

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem, har rapporterats med bimatoprost+timolol. Därför ska Bimabloc användas med försiktighet hos afaka patienter, pseudofaka patienter med en bakre kapselruptur och patienter med kända riskfaktorer för makulaödem (t.ex. intraokulär kirurgi, retinal venocklusion, okulär inflammatorisk sjukdom och diabetesretinopati).

Bimabloc ska användas med försiktighet hos patienter med aktiv intraokulär inflammation (t.ex. uveit) eftersom inflammationen kan förvärras.

Effekter på huden

Det finns en risk för hårväxt i områden där bimatoprost+timolol lösning kommer i kontakt med hudytan vid upprepade tillfällen. Det är därför viktigt att applicera Bimabloc enligt anvisningarna och undvika att läkemedlet rinner ned på kinden eller andra hudområden.

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

Detta läkemedel innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid i varje ml lösning.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, symtom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta. Bör användas med försiktighet till patienter med torra ögon och till patienter där hornhinnan kan vara skadad. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Bensalkoniumklorid kan absorberas av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Kontaktlinser ska tas ut före användning av detta läkemedel men kan sättas in igen efter 15 minuter.

Fosfater

Detta läkemedel innehåller 0,95 mg fosfater i varje ml lösning. Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfatinnehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Övriga tillstånd

Bimatoprost+timolol har inte studerats hos patienter med inflammatoriska tillstånd i ögat, neovaskulära, inflammatoriska, glaukom med stängd kammarvinkel, kongenitalt glaukom eller trångvinkelglaukom.

I studier av bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulär hypertension har det visats att dess sänkande effekt på det intraokulära trycket kan minska om ögat exponeras för mer än 1 dos bimatoprost per dag. Patienter som använder Bimabloc tillsammans med andra prostaglandinanaloger ska övervakas med avseende på förändringar i det intraokulära trycket.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med den fasta kombinationen av bimatoprost/timolol.

Det finns en risk för additiva effekter som resulterar i hypotoni och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk lösning med betablockerare ges samtidigt med orala kalciumkanalblockerare, guanetidin, betaadrenerga blockerande medel, parasympatomimetika, antiarytmika (inklusive amiodaron) och digitalisglykosider.

Potentierad systemisk betablockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinerad behandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Mydriasis till följd av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats i enstaka fall.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av den fasta kombinationen bimatoprost/timolol hos gravida kvinnor. Bimabloc ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. För reduktion av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Bimatoprost

Adekvata kliniska data från behandling av gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid höga maternotoxiska doser (se avsnitt 5.3).

Timolol

Epidemiologiska studier har inte visat några missbildande effekter men man såg en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare administrerades oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andningssvårigheter och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om Bimabloc ges fram till förlossningen ska det nyfödda barnet noga övervakas under dess första dagar i livet. Djurstudier med timolol har visat reproduktionstoxikologiska effekter i doser som är signifikant högre än de doser som används kliniskt (se avsnitt 5.3).

Amning

Timolol

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att tillräckliga mängder skulle finnas i bröstmjolk för att ge kliniska symtom på betablockad hos det ammade spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Bimatoprost

Det är inte känt om bimatoprost utsöndras i bröstmjolk hos människa, men det utsöndras i mjölk från lakterande råttor. Bimabloc ska inte användas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av bimatoprost+timolol på fertilitet hos människa.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bimatoprost+timolol har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid all behandling med ögonläkemedel ska patienten, om det uppstår

tillfällig dimsyn vid instillation, vänta tills synen klarnar innan han eller hon kör bil eller använder maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterades i kliniska studier med bimatoprost+timolol var begränsade till de som tidigare rapporterats för någon av de enskilda aktiva substanserna bimatoprost och timolol. Inga nya biverkningar specifika för kombinationen bimatoprost+timolol har observerats i kliniska studier.

Majoriteten av biverkningarna som rapporterades i kliniska studier med bimatoprost+timolol var okulära, milda i svårighetsgrad och inga var allvarliga. Baserat på 12 månaders kliniska data var den vanligaste rapporterade biverkningen konjunktival hyperemi (oftast skönjbar till mild och ansågs vara av icke-inflammatorisk natur) hos cirka 26 % av patienterna och orsakade utsättning hos 1,5 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 presenterar de biverkningar som har rapporterats vid kliniska studier med samtliga beredningar (flerdos och engångsdos) av bimatoprost+timolol eller efter godkännandet för försäljning. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Frekvensen av möjliga biverkningar är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem och baseras på följande konvention:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Tabell 1

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner inklusive tecken eller symtom på allergisk dermatit, angioödem, ögonallergi
<i>Psykiska störningar</i>	Ingen känd frekvens	Sömnlöshet ² , mardröm ²
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Dysgeusi ² , yrsel
<i>Ögon</i>	Mycket vanliga	Konjunktival hyperemi

	Vanliga	Punktat keratit, hornhinneerosion ² , brännande känsla ² , konjunktival irritation ¹ , ögonklåda, stickande känsla i ögat ² , främmande kropps-känsla, torra ögon, erytem i ögonlocket, ögonsmärta, fotofobi, ögonsekretion, synstörning ² , ögonlocksklåda, försämrad synskärpa ² , blefarit ² , ögonlocksödem, ögonirritation, ökad tårbildning, tillväxt av ögonfransar.
	Mindre vanliga	Irit ² , konjunktivalt ödem ² , ögonlockssmärta ² , onormal känsla i ögat ¹ , astenopi, trichiasis ² , hyperpigmentering av iris ² , periorbitala och ögonlocksförändringar förknippade med periorbital fettatrofi och stramande hud som vilket leder till djupare ögonlocksfåra, ögonlocksptos, enoftalmos, lagoftalmi och ögonlocksretraktion ^{1 & 2} , missfärgning av ögonfransar (mörkare färg) ¹ .
	Ingen känd frekvens	Cystiskt makulaödem ² , ögonsvullnad, dimsyn ² , okulärt obehag
<i>Hjärtat</i>	Ingen känd frekvens	Bradykardi
<i>Blodkärl</i>	Ingen känd frekvens	Hypertoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Rinit ²
	Mindre vanliga	Dyspné
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm (huvudsakligen hos patienter med underliggande bronkospastisk sjukdom) ² , astma
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Ögonlockspigmentering ² , hirsutism ² , hyperpigmentering av huden (periokulärt).
	Ingen känd frekvens	Alopeci, missfärgning av huden (periokulärt)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens	Trötthet

¹biverkningar som endast observerats med bimatoprost+timolol som endosberedning

²biverkningar som endast observerats med bimatoprost+timolol som flerdosberedning

Liksom andra lokalt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas Bimabloc (bimatoprost/timolol) till den systemiska cirkulationen. Absorptionen av timolol kan orsaka liknande biverkningar som ses med systemiska betablockerande medel. Incidensen av systemiska biverkningar är lägre vid lokal oftalmisk administrering än vid systemisk administrering. För reduktion av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Ytterligare biverkningar som har observerats med någon av de aktiva substanserna (bimatoprost eller timolol) och som potentiellt kan uppträda även med Bimabloc anges nedan i tabell 2.

Tabell 2

Organsystem	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Systemiska allergiska reaktioner inklusive anafylaxi ¹
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi ¹
<i>Psykiska störningar</i>	Depression ¹ , minnesförlust ¹ , hallucination ¹
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	synkope ¹ , cerebrovaskulär komplikationer ¹ , förvärrade av tecken och symtom på myasthenia gravis ¹ , parestesi ¹ , cerebral ischemi ¹ .
<i>Ögon</i>	Nedsatt kornealsensibilitet ¹ , diplopi ¹ , ptos ¹ , koroidalavlossning efter filtreringskirurgi (se avsnitt 4.4) ¹ , keratit ¹ , blefarospasm ² , retinal blödning ² , uveit ²
<i>Hjärtat</i>	Atrioventrikulärt block ¹ , hjärtstillestånd ¹ , arytm ¹ , hjärtsvikt ¹ , kongestiv hjärtsvikt ¹ , bröstsmärta ¹ , palpitationer ¹ , ödem ¹
<i>Blodkär</i>	Hypotoni ¹ , Raynauds fenomen ¹ , kalla händer och fötter ¹
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Förvärrad astma, förvärrad KOL, hosta
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående ^{1,2} , diarré ¹ , dyspepsi ¹ , muntorrhet ¹ , smärta i buken ¹ , kräkningar ¹
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Psoriasisliknande hudutslag ¹ eller försämring av psoriasis ¹ , hudutslag ¹
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi ¹
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Sexuell dysfunktion ¹ , minskad libido ¹
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni ^{1,2}
<i>Undersökningar</i>	Onormala leverfunktionsprover (LFT) ²

¹ biverkningar observerade med timolol

² biverkningar observerade med bimatoprost

Rapporterade biverkningar med ögondroppar innehållande fosfat

Förkalkning av hornhinnan i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfat har i mycket sällsynta fall rapporterats hos ett antal patienter med signifikant skadade hornhinnor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdosering

Det är inte troligt att topikal överdosering med bimatoprost+timolol inträffar eller är associerad med toxicitet.

Bimatoprost

Om Bimabloc förtärs av misstag kan följande information vara till nytta:

studier av två veckors peroral behandling med bimatoprost-doser upp till 100 mg/kg/dag till mus och råttor gav inte upphov till någon toxicitet. Denna dos uttryckt som mg/m² är minst 70 gånger högre än dosen som uppnås hos ett barn på 10 kg efter oavsiktligt intag av en flaska Bimabloc.

Timolol

Symtom på systemisk överdosering av timolol inkluderar: bradykardi, hypotoni, bronkospasm, huvudvärk, yrsel, andfåddhet och hjärtstillestånd. En studie av patienter med njursvikt visade att timolol inte är lätt dialyserbart.

Om överdosering inträffar ska behandlingen vara symtomatisk och understödande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, betablockerande medel, ATC-kod: S01ED51.

Verkningsmekanism

Bimabloc består av två aktiva substanser: bimatoprost och timolol. Dessa två komponenter sänker förhöjt intraokulärt tryck med kompletterande verkningsmekanismer och den kombinerade effekten resulterar i ytterligare IOP-sänkning jämfört med om substanserna administreras för sig. Bimatoprost+timolol har en snabbt insättande effekt.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande aktiv substans. Det är en syntetisk prostamid, strukturellt besläktad med prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) som inte verkar genom några kända prostaglandinreceptorer. Bimatoprost efterliknar selektivt effekterna av nyupptäckta biosyntetiserade substanser som kallas prostamider. Prostamidreceptorn har dock ännu inte identifierats strukturellt. Den verkningsmekanism genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människa är att öka utflödet av kammervatten genom trabekelverket och öka det uveosklerala utflödet.

Timolol är en icke-selektiv adrenerg β_1 - och β_2 -receptorblockerare som inte har någon signifikant inneboende sympatomimetisk, direkt myokarddeprimerande eller lokalanestetisk (membranstabiliserande) aktivitet. Timolol sänker IOP genom att minska bildningen av kammarrvatten. Den exakta verkningsmekanismen är inte klarlagd, men hämning av den ökade syntesen av cykliskt AMP som orsakas av endogen beta-adrenerg stimulering är sannolik.

Klinisk effekt och säkerhet

Den reducerande effekt som Bimabloc har på det intraokulära trycket är inte sämre än den som erhålls med kombinationsbehandling med bimatoprost (en gång dagligen) och timolol (två gånger dagligen).

Befintliga litteratordata för bimatoprost+timolol tyder på att den intraokulärt trycksänkande effekten kan vara högre vid administrering på kvällen än på morgonen. När man överväger om administrering ska ske på morgonen eller på kvällen ska dock sannolikheten för patientens följsamhet övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bimatoprost+timolol för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Bimatoprost+timolol

Plasmakoncentrationerna av bimatoprost och timolol bestämdes i en crossover-studie där monoterapi jämfördes med bimatoprost+timolol hos friska försökspersoner. Systemisk absorption av de enskilda komponenterna var minimal och påverkades inte av samtidig administrering i en gemensam formulering.

I två 12-månadersstudier där systemisk absorption mättes observerades ingen ackumulering av någon av de enskilda komponenterna.

Bimatoprost

Bimatoprost penetrerar human hornhinna och sklera väl *in vitro*. Efter okulär administrering är den systemiska exponeringen av bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering över tid. Efter okulär administrering en gång dagligen av en droppe 0,03 % bimatoprost i båda ögonen under två veckor, var blodkoncentrationerna som högst inom 10 minuter efter dosering och sjönk under gränsen för detektion (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena för C_{max} och $AUC_{0-24tim}$ var likartade dag 7 och 14, cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng*tim/ml, vilket tyder på att en jämn läkemedelskoncentration uppnåddes under den första veckan med okulär dosering.

Bimatoprost distribueras måttligt i kroppsvävnader och den systemiska distributionsvolymen hos människa vid *steady-state* var 0,67 l/kg. I humant blod finns bimatoprost huvudsakligen i plasman. Plasmaproteinbindningen av bimatoprost är cirka 88 %.

Bimatoprost föreligger till största del ometaboliserad när den når systemcirkulationen efter okulär administrering. Bimatoprost genomgår därefter oxidation, N-deetylering och glukuronidering för att bilda en mångfald metaboliter.

Bimatoprost elimineras huvudsakligen renalt. Upp till 67 % av en intravenös dos administrerad till friska frivilliga försökspersoner utsöndrades i urinen, 25 % av dosen utsöndrades via faeces. Halveringstiden i eliminationsfasen, efter intravenös administrering, bestämdes till ca 45 minuter, totalt blodclearance var 1,5 l/tim/kg.

Karakteristika hos äldre

Efter dosering två gånger dagligen var medelvärde för $AUC_{0-24\text{tim}}$ på 0,0634 ng•tim/ml bimatoprost hos äldre (personer 65 år eller äldre), signifikant högre än 0,0218 ng•tim/ml hos unga friska vuxna. Detta resultat är dock inte kliniskt relevant eftersom den systemiska exponeringen hos både äldre och yngre försökspersoner förblev mycket låg vid okulär dosering. Det skedde ingen ackumulering av bimatoprost i blodet över tid och säkerhetsprofilen var likartad hos äldre och yngre patienter.

Timolol

Efter okulär administrering av en 0,5 % ögondroppslösning till personer som genomgick kataraktkirurgi var den maximala timololkoncentrationen 898 ng/ml i kammarvattnet en timme efter dosering. En del av dosen absorberas systemiskt och metaboliseras i stor utsträckning i levern. Halveringstiden för timolol i plasma är cirka 4 till 6 timmar. Timolol metaboliseras delvis i levern och timolol och dess metaboliter utsöndras via njurarna. Timolol binds inte i någon större utsträckning till plasma.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bimatoprost+timolol

Okulära toxicitetsstudier med upprepad dosering av bimatoprost+timolol visade inga särskilda risker för människa. De individuella komponenternas okulära och systemiska säkerhetsprofil är väl klarlagd.

Bimatoprost

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitet. Studier på gnagare visade artspecifik abortering vid systemiska exponeringsnivåer som var 33- till 97-faldiga jämfört med de som uppnås hos människa efter okulär administrering.

Apor som erhöll okulära bimatoprostkoncentrationer på $\geq 0,03$ % dagligen under 1 års tid fick en ökad irispigmentering och reversibla dosrelaterade periokulära effekter som kännetecknades av en framträdande övre och/eller nedre sulcus och vidgning av rima palpebrarum. Den ökade irispigmenteringen verkar orsakas av ökad stimulering av melaninproduktionen i melanocyter och inte av en ökning av antalet melanocyter. Inga funktionella eller mikroskopiska förändringar relaterade till de periokulära effekterna har observerats, och verkningsmekanismen för de periokulära förändringarna är okänd.

Timolol

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Dinatriumfosfat (E339)
Citronsyramonohydrat (E330)
Natriumklorid
Saltsyra (E507) (för pH-justering)

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

2 år

Efter första öppnandet av flaskan: ska användas inom 4 veckor.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsförhållanden efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Vit LDPE-flaska med droppspets (av LDPE) och skruvlock (av HDPE) med manipulerings säker ring. Varje flaska har en fyllnadsvolym på 3 ml.

Förpackningsstorlekar: kartonger innehållande 1 eller 3 flaskor med 3 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Blumont Ofta Trading limited
33 Old Railway Road
Birkirkara, BKR 1617
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65589

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-12-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-13