

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bimatoprost/Timolol Stada 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 (i form av 6,8 mg timololmaleat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml ögondroppar, lösning innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid och 0,95 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

pH 6,5 – 7,8; osmolalitet 260 - 330 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 hos vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad dos är en droppe Bimatoprost/Timolol Stada i det (de) angripna 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 bör 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) angripna ögat (ögonen).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Vid samtidig användning av flera topikala ögonprodukter skall 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 minskade 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 tidigare bronkialastma, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuk sinusknuta, sinoatriellt block, AV-block grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk kan de aktiva substanserna (bimatoprost/timolol) i Bimatoprost/Timolol Stada absorberas systemiskt. Någon ökad systemisk absorption av de enskilda aktiva substanserna har inte observerats. Till följd av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, pulmonella och övriga biverkningar som ses med systemiska betablockerare förekomma. Förekomsten av systemiska biverkningar är lägre vid lokal oftalmisk administrering än vid systemisk administrering. För reduktion av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtrubbningar

Patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) som får trycksänkande behandling med betablockerare bör bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva substanser bör övervägas. Patienter med hjärtsjukdomar bör övervakas efter tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av den negativa effekten på överledningstiden, bör betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med hjärtblock av första graden.

Kärlrubbningar

Patienter med allvarliga störningar/rubbningar i den perifera cirkulationen (d.v.s. allvarliga former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Respiratoriska rubbningar

Symtom från lungor, inklusive dödsfall som följd av bronkospasm hos astmapatienter, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Bimatoprost/Timolol Stada bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Endokrina rubbningar

Betablockerare bör ges med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och patienter med instabil diabetes då betablockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi. Betablockerare kan också dölja tecken på hypertyreoidism.

Korneasjukdomar

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

Andra betablockerande medel

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan bli potentierade om timolol ges till patienter som redan får ett systemiskt betablockerande medel. Man bör noga observera hur dessa patienter svarar på behandlingen. Användning av två lokala betaadrenergblockerande 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 i samband med administrering av behandling som hämmar produktionen av kammarvatten (t.ex. timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Anestesi vid kirurgiska ingrepp

Betablockerande oftalmologiska beredningar kan blockera effekten av systemiska betaadrenerga agonister, t.ex. adrenalin. Anestesiläkaren bör informeras om att patienten får timolol.

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 oönskade effekter på leverfunktionen.

Okulära effekter

Innan behandlingen inleds bör patienterna upplysas om risken för prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP) och ökad irispigmentering, eftersom dessa förändringar har iakttagits under behandling med bimatoprost och bimatoprost/timolol. En del av dessa förändringar kan vara bestående och kan leda till försämrat synfält och skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas (se avsnitt 4.8).

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem har rapporterats med bimatoprost/timolol.

Bimatoprost/Timolol Stada ska därför användas med försiktighet hos afaka patienter, pseudoafaka patienter med en bakre kapselruptur och patienter med kända riskfaktorer för makulaödem (t.ex. intraokulär kirurgi, retinal venocklusion, okulär inflammatorisk sjukdom eller diabetesretinopati).

Bimatoprost/Timolol Stada bör användas med försiktighet hos patienter med aktiv intraokulär inflammation (t.ex. uveit) eftersom inflammationen kan förvärras.

Effekter på huden

Det finns en risk för att hårväxt ska uppträda på områden där Bimatoprost/Timolol Stada -lösningen kommer i kontakt med huden vid upprepade tillfällen. Det är därför viktigt att applicera GANFORT enligt instruktionerna och att undvika att läkemedlet rinner ned på kinden eller andra hudområden.

Hjälpämnen

Bimatoprost/Timolol Stada innehåller fosfater och bensalkoniumklorid

Detta läkemedel innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid per ml ögondroppar, lösning.

Konservationsmedlet i Bimatoprost/Timolol Stada, bensalkoniumklorid, kan orsaka ögonirritation.

Kontaktlinser skall avlägsnas före instillation, och man bör vänta minst 15 minuter innan återinsättning. Bensalkoniumklorid kan orsaka missfärgning av mjuka kontaktlinser. Undvik kontakt med mjuka kontaktlinser.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka punktat keratit och/eller toxisk ulcerativ keratopati. Övervakning är därför nödvändig vid frekvent eller långvarig användning av Bimatoprost/Timolol Stada hos patienter med torra ögon eller där kornea är dekompenenserad.

Detta läkemedel innehåller 0,95 mg fosfat per ml ögondroppar, lösning.

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 Bimatoprost/Timolol Stada tillsammans med andra prostaglandin-analoger bör 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 aktuella kombinationen av bimatoprost/timolol.

Det finns risk för additiva effekter som ger hypotoni och/eller uttalad bradykardi när lösning innehållande oftalmiska betablockerare ges samtidigt som orala kalciumantagonister, guanetidin, betaadrenerg-blockerande medel, parasympatomimetika, antiarytmika (inklusive amiodaron) och digitalisglykosider.

Potentierad systemisk betablockad (t.ex. sänkt 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

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med den aktuella kombinationen bimatoprost/timolol saknas. Bimatoprost/Timolol Stada bör 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 reproduktionstoxikologiska effekter när höga toxiska doser gavs till moderdjuret (se avsnitt 5.3).

Timolol

I epidemiologiska studier sågs inga 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, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det nyfödda barnet när betablockerare administrerats fram till förlossningen. Om Bimatoprost/Timolol Stada ges fram till förlossningen bör 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 passerar över i modersmjölk. Vid de terapeutiska doser av timolol som finns i ögondroppar är det dock inte troligt att tillräckligt stora mängder skulle förekomma i bröstmjölken för att ge kliniska symtom på betablockad hos det ammade barnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Bimatoprost

Det är okänt om bimatoprost passerar över i human modersmjölk, men det utsöndras i bröstmjölk hos råtta. Bimatoprost/Timolol Stada skall inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om vilken effekt bimatoprost/timolol har på fertilitet hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bimatoprost/Timolol Stada har en försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid all behandling med ögonläkemedel bör patienten, om det uppstår tillfällig dimsyn vid instillation, vänta tills synen klarnar innan han eller hon kör eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Bimatoprost/Timolol Stada

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

Majoriteten av de biverkningar som rapporterats i kliniska studier med bimatoprost/timolol var okulära, milda i svårighetsgrad och inga var allvarliga. Baserat på 12 månaders kliniska data, var de vanligaste rapporterade biverkningarna konjunktival hyperemi (mestadels skönjbar till mild och bedömd att vara av icke-inflammatorisk natur) hos ca 26 % av patienterna och orsakade utsättning hos 1,5 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som har rapporterats vid kliniska studier med samtliga beredningar (flerdos och engångsdos) av bimatoprost/timolol (inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad) eller efter godkännandet förförsäljning.

Frekvensen för de möjliga biverkningarna i listan definieras enligt följande konvention:

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

Tabell 1

Organsystemsklass	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Ingen känd frekvens	överkänslighetsreaktion inklusive tecken eller symtom på allergisk dermatit, angioödem, ögonallergi
<i>Psykiska störningar</i>	Ingen känd frekvens	Sömnlöshet ² , mardrömmar ²
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Smakrubbningar ² , yrsel
<i>Ögon</i>	Mycket vanliga	konjunktival hyperemi, prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati
	Vanliga	punktat keratit, korneal erosion ² , brännande känsla ² , konjunktival irritation ¹ , ögonklåda, stickande känsla i ögat ² , ”främmande kropp”- känsla, torra ögon, erytem i ögonlocket, ögonsmärta, fotofobi, ögonsekretion, synstörningar 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 , lagoftalmi och ögonlocksretraktion ^{1&2} , missfärgning av ögonfransar (mörkare färg) ¹ .
	Ingen känd frekvens	cystiskt makulaödem ² , ögonsvullnad, dimsyn ² , obehag i ögonen,
<i>Hjärtat</i>	Ingen känd frekvens	bradykardi
<i>Blodkärll</i>	Ingen känd frekvens	hypertension
<i>Andningsvägar, bröstkorg 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 , hudhyperpigmentering (periokulär)
	Ingen känd frekvens	alopeci, hudmissfärgning (periokulärt)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens	trötthet

¹biverkningar har endast observerats med bimatoprost/timolol som endosberedning

²biverkningar har endast observerats med bimatoprost/timolol som flerdosberedning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger, inklusive bimatoprost kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksåran, ptos, enoftalmus, ögonlocksretraktion, involution av dermatokalas och inferior scleral show. Förändringarna är vanligtvis milda, kan inträffa så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med bimatoprost/timolol och kan orsaka ett försämrat synfält även om inte patienten märker av det. PAP är även associerat med periokulär hyperpigmentering eller missfärgning av hud och hypertrikos. Alla förändringar har observerats vara delvis eller helt reversibla vid utsättning eller byte till andra behandlingar.

Hyperpigmentering av iris

Ökad irispigmentering blir sannolikt permanent. Pigmenteringsförändringen beror på ett ökat melanininnehåll i melanocyterna snarare än ett ökat antal melanocyter. De långsiktiga effekterna av ökad irispigmentering är inte kända. Det kan dröja flera månader till år innan färgförändringar av iris som ses vid oftalmisk administrering av bimatoprost i ögat blir märkbara. Den bruna pigmenteringen runt pupillen sprids vanligen koncentriskt mot iris utkant och hela eller delar av iris blir brunare. Varken nevi eller fräknar på iris verkar påverkas av behandlingen. Efter 12 månader var incidensen för hyperpigmentering av iris 0,5 % med bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning. Efter 12 månader var incidensen 1,5 % med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (se avsnitt 4.8, tabell 2) och ökade inte under 3 års behandling.

Liksom andra lokalt applicerade oftalmiska läkemedel, absorberas Bimatoprost/Timolol Stada (bimatoprost/timolol) i den systemiska cirkulationen. Denna absorption av timolol kan orsaka liknande biverkningar som ses med systemiska betablockerande medel. Förekomsten 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 setts med någon av de aktiva substanserna (bimatoprost eller timolol) och som möjligen kan uppstå även med bimatoprost/timolol anges nedan i tabell 2.

Tabell 2

Organsystemklass	Biverkning
<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 (ingen känd frekvens)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Synkope ¹ , cerebrovaskulära komplikationer ¹ , förvärrade tecken och symtom på myastenia gravis ¹ , parestesier ¹ , cerebral ischemi ¹ .
<i>Ögon</i>	Nedsatt kornealsensibilitet ¹ , diplopi ¹ , ptos ¹ , koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4) ¹ , keratit ¹ , blefarospasm ² , näthinneblödning ² , uveit ² .
<i>Hjärtat</i>	Atrioventrikulärt block ¹ , hjärtstillestånd ¹ , arytmier ¹ , hjärtsvikt ¹ , kronisk hjärtinsufficiens ¹ , bröstsmärtor ¹ , hjärklappning ¹ , ödem ¹ .
<i>Blodkärl</i>	Hypotoni ¹ , Raynauds fenomen ¹ , kalla händer och fötter ¹ .
<i>Andningsvägar bröstorg och mediastinum</i>	Förvärrad astma ² , förvärrad KOL ² , hosta ¹ .
<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>	Myalgia ¹ .
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Sexuell dysfunktion ¹ , nedsatt libido ¹ .
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni ^{1,2} .
<i>Undersökningar</i>	Onormalt leverfunktionstest (LFT) ² .

¹ biverkningar har observerats med timolol

² biverkningar har observerats med bimatoprost

Rapporterade biverkningar med ögondroppar innehållande fosfat

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Bimatoprost

Om bimatoprost/timolol förtärs av misstag kan följande information vara till nytta: studier av två veckors peroral behandling med bimatoprost doser upp till 100 mg/kg/dag hos mus och råttor visade ingen toxicitet. Denna dos uttryckt som mg/m² är åtminstone 70 gånger högre än ett oavsiktligt intag av en flaska bimatoprost/timolol till ett barn på 10 kg.

Timolol

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

Om överdosering inträffar, bör behandlingen vara symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar beta-receptorblockerande medel ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Bimatoprost/Timolol Stada består av två aktiva substanser: bimatoprost och timolol. Dessa två komponenter sänker det förhöjda intraokulära trycket med kompletterande verkningsmekanismer och den kombinerande effekten ger ytterligare sänkning av det intraokulära trycket jämfört med om substanserna administreras för sig. Bimatoprost/Timolol Stada har en snabbt insättande effekt.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande aktiv substans. Det är en syntetisk prostamid, som är strukturellt relaterad till prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) som inte verkar via någon känd prostaglandinreceptor. Bimatoprost hämmar selektivt effekterna av nyligen upptäckta biosyntetiserade substanser kallade prostamider. Prostamidreceptorn har emellertid inte strukturellt identifierats ännu. Den verkningsmekanism genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människa är att öka utflödet av kammarvatten genom trabekelverket och förbättra uveoskleralt utflöde.

Timolol är en β_1 - och β_2 - icke-selektiv adrenerg receptorblockerare som inte har någon signifikant egen sympatomimetisk, direkt myokarddepressiv eller lokalanestetisk (membranstabiliserande) effekt. Timolol sänker det intraokulära trycket genom att reducera produktionen av kammarvatten. Den exakta verkningsmekanismen är inte klarlagd, men hämning av den ökade cykliska AMP-syntesen orsakad av endogen β -adrenerg stimulering är sannolik.

Kliniska effekter

Bimatoprost/Timolol Stada sänkande effekt på det intraokulära trycket är inte sämre än den effekt som uppnås av kombinationsbehandling med bimatoprost (1 gång dagligen) och timolol (2 gånger dagligen).

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 bör dock sannolikheten för patientens följsamhet övervägas.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Läkemedlet Bimatoprost/Timolol Stada

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

I två 12 månaders studier där den systemiska absorptionen mättes sågs ingen ackumulering av någon av de enskilda komponenterna.

Bimatoprost

Bimatoprost penetrerar humankornea samt sclera väl *in vitro*. Efter okulär administrering är systemexponeringen för bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering med tiden. Efter okulär administrering en gång om dagen av en droppe 0,03 % bimatoprost i båda ögonen under två veckor nåddes blodkoncentrationens maximum inom 10 minuter efter dosering och sjönk under detektionsgränsen (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena av C_{max} och $AUC_{0-24tim}$ var likartade dag 7 och 14 med cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•h/ml, vilket indikerar att en jämn läkemedelskoncentration uppnåddes under första veckan av okulär dosering.

Bimatoprost distribueras måttligt i kroppens vävnader och den systemiska distributionsvolymen hos människa vid jämviktskoncentration var 0,67 l/kg. I humant blod finns bimatoprost huvudsakligen i plasman. Plasmaproteinbindningen av bimatoprost är ungefär 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 vid elimination, efter intravenös administrering, bestämdes till ca 45 minuter, totalt blodclearance var 1,5 l/h/kg.

Karakteristika hos äldre

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

Timolol

Efter okulär instillation av en ögondroppslösning med koncentrationen 0,5 % i samband med kataraktkirurgi på människa, var den maximala timololkoncentrationen i kammarvatten 898 ng/ml 1 timme efter administrering. Delar av dosen absorberas systemiskt och metaboliseras i hög grad i levern. Timolols halveringstid i plasma är ca 4 - 6 timmar. Timolol metaboliseras delvis i levern, och timolol och dess metaboliter utsöndras via njurarna. Timolol binds inte i hög grad till plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Läkemedlet Bimatoprost/Timolol Stada

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering av bimatoprost/timolol visade ingen speciell risk för människor. De individuella komponenternas okulära och systemiska säkerhetsprofil är väl klarlagd.

Bimatoprost

Prekliniska data indikerar ingen speciell fara för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitetspotential. Studier i gnagare visade artspecifik abortering vid systemisk exponering som var 33 till 97 gånger högre än exponering i människa efter okulär administrering.

Apor som fått bimatoprost okulärt i koncentrationer $\geq 0,03$ % dagligen under 1 år fick en ökning i irispigmentering och reversibla dosrelaterade periokulära effekter som karakteriseras av utstående övre och/eller nedre sulcus och utvidgning av *rima palpebrarum*. Den ökade irispigmenteringen förefaller vara orsakad av ökad stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna och inte på en ökning av melanocytantalet. Inga funktionella eller mikroskopiska förändringar relaterade till de periokulära effekterna observerades och verkningsmekanismen för de periokulära förändringarna är okänd.

Timolol

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

Natriumklorid

Dinatriumfosfatheptahydrat

Citronsyramonohydrat

Saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

4 veckor efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita LDPE flaskor med mörkblå HDPE skruvlock och vitt LDPE dropp insats.
Varje flaska har en fyllvolym på 3 ml.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:
Kartonger med 1 flaska eller 3 flaskor innehållande 3 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

54901

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-09-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-06-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-02