

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bimatoprost/Timolol STADA 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost och 5 mg timolol (i form av 6,8 mg timololmaleat).

En droppe innehåller ca. 8,34 mikrogram bimatoprost och 0,19 mg timololmaleat motsvarande 0,14 mg timolol.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,96 mg fosfater.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar och färglös lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar (pH 6,80-7,80, osmolalitet 250-330 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 administreringsätt

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 (flerdosberedning) 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).

Endosbehållaren är endast avsedd för engångsbruk. En behållare räcker för att behandla båda ögonen. Eventuell oanvänd lösning ska kasseras omedelbart efter användning. 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 iakttas vid behandling av dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bimatoprost/timolol för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för användning i ögonen.

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 substanser 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 med bimatoprost/timolol (flerdosberedning). Till följd av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, pulmonella och övriga biverkningar (ADR) 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. kranskärslssjukdom, 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 betaadrenerg-blockerande 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 upprepade 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. Anestesiologen bör informeras om att patienten får timolol.

Effekter på leverfunktion

Bimatoprost ögondroppar 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.

Okulärt

Innan behandlingen inleds bör patienterna upplysas om risken för ögonfranstillväxt, och ökad pigmentering av periorbital hud, eftersom dessa förändringar har iakttagits under behandling med bimatoprost/timolol engångsdos. Ökad brun irispigmentering har också observerats under behandling med bimatoprost/timolol (flerdosberedning). Ökad irispigmentering är troligtvis bestående och kan leda till skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas. Efter avslutad behandling med bimatoprost/timolol kan irispigmentering vara bestående. Efter 12 månaders behandling med bimatoprost/timolol (flerdosberedning) var incidensen för irispigmentering 0,2 %. Efter 12 månaders behandling med ögondroppar med enbart bimatoprost var incidensen 1,5 % och ökade inte under 3 års behandling. Den ändrade pigmenteringen beror på ett ökat melanininnehåll i melanocyterna snarare än en ökning av antalet melanocyter. De långsiktiga effekterna av en 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 på iris verkar påverkas av behandlingen. Periorbital vävnadspigmentering har rapporterats vara reversibel hos vissa patienter.

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem har rapporterats med bimatoprost/timolol (flerdosberedning). 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 venoklusion, 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-lösningen kommer i kontakt med huden vid upprepade tillfällen. Det är därför viktigt att applicera Bimatoprost/Timolol Stada enligt instruktionerna och att undvika att läkemedlet rinner ned på kinden eller andra hudområden.

Övriga tillstånd

Bimatoprost/timolol har inte studerats hos patienter med inflammatoriska tillstånd i ögat, neovaskulära, inflammatoriska glaukom med stängd kammarvinkel, kongenitalt 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 prostaglandinanaloger 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

Det finns inga adekvata data från användning av den aktuella kombinationen bimatoprost/timolol i gravida kvinnor. 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 bröstmjölken. 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 bröstmjolk, men det utsöndras i modersmjolk hos rätta. 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 har en försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid all topikal 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

Läkemedel som innehåller bimatoprost/timolol

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De biverkningar som har observerats i den kliniska studien med bimatoprost/timolol engångsdos var begränsade till de som tidigare rapporterats för någon av de två aktiva substanserna bimatoprost eller timolol eller bimatoprost/timolol (flerdosberedning). Inga nya biverkningar specifika för bimatoprost/timolol engångsdos har observerats i kliniska studier.

Majoriteten av de biverkningar som rapporterats med bimatoprost/timolol engångsdos var okulära, milda i svårighetsgrad och inga var allvarliga. Baserat på en 12 veckor lång studie av bimatoprost/timolol engångsdos som administrerades en gång dagligen, var de vanligaste rapporterade biverkningarna med bimatoprost/timolol engångsdos konjunktival hyperemi (mestadels skönjbar till mild och bedömd att vara av icke-inflammatorisk natur) hos ca 21 % av patienterna och orsakade utsättning hos 1,4 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som rapporterades under kliniska studier av både bimatoprost/timolol engångsdos och bimatoprost/timolol flerdos (inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad) eller efter godkännandet för försäljning.

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
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	överkänslighetsreaktion inklusive tecken eller symtom på allergisk dermatit, angioödem, ögonallergi
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens	sömnlöshet ² , mardrömmar ²
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Ingen känd frekvens	smakrubbningar ² , yrsel
Ögon	Mycket vanliga	konjunktival hyperemi
	Vanliga	punktat keratit, korneal erosion ² , brännande känsla ² , konjunktival irritation ¹ , ögonklåda,

Organsystemsklass	Frekvens	Biverkning
		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 , ögonlockssmärter ² , onormal känsla i ögat ¹ , astenopi, trichiasis ² , hyperpigmentering av iris ² , periorbitala och ögonlocksförändringar förknippade med periorbital fettatrofi och stramande hud vilket leder till djupare ögonlocksfåra, ögonlockspptos, enoftalmus, lagofthalmi 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, missfärgning av huden (periokulärt)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens	trötthet

¹ biverkningar har endast observerats med bimatoprost/timolol som endosberedning

² biverkningar har endast observerats med bimatoprost/timolol som flerdosberedning

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 som endos- eller flerdosberedning anges nedan i tabell 2:

Tabell 2

Organsystemsklass	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
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	synkope ¹ , cerebrovaskulära händelse ¹ , förvärrade tecken och symtom på myastenia gravis ¹ , parestesier ¹ , cerebral ischemi ¹ .

Organsystemklass	Biverkning
<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 , kongestiv hjärtsvikt ¹ , bröstsmärtor ¹ , hjärtklappning 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>	myalgi 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 som monoterapi

² biverkningar har observerats med bimatoprost som monoterapi

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 via

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 Stada av misstag sväljs, kan följande information vara användbar: i 2 veckor långa orala studier på möss och råttor gav bimatoprost doser på upp till 100 mg/kg/dag inte upphov till någon toxicitet. Detta motsvarar en mänsklig ekvivalent dos på 8,1 respektive 16,2 mg/kg. Dessa doser är minst 7,5 gånger högre än den mängd bimatoprost ett oavsiktligt intag av det totala innehållet i en hel kartong Bimatoprost/Timolol Stada engångsdos (90 endosbehållare x 0,4 ml; 36 ml) skulle medföra hos ett barn som väger 10 kg [(36 ml*0,3 mg/ml bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/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 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 beta-1-och beta-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 beta-adrenerg stimulering är sannolik.

Klinisk effekt

En 12 veckor lång klinisk studie (dubbelblind, randomiserad, parallella grupper) jämförde effekt och säkerhet hos bimatoprost/timolol engångsdos med bimatoprost/timolol (flerdosberedning) hos patienter med glaukom eller okulär hypertension. Den sänkande effekten på det intraokulära trycket var inte sämre med bimatoprost/timolol engångsdos än med bimatoprost/timolol (flerdosberedning): den övre gränsen för 95 % KI för skillnaden mellan behandlingar var inom den fördefinierade marginalen på 1,5 mmHg vid varje utvärderad tidpunkt (timme 0, 2 och 8) vid vecka 12 (för den primära analysen) och även vid vecka 2 och 6 för förändringen från utgångsvärdet för det sämre ögats genomsnittliga intraokulära tryck (det sämre ögats intraokulära tryck avser det öga som hade högst genomsnittligt intraokulärt tryck under dygnet vid studiens början). Faktum är att den övre gränsen av 95 % KI inte överskred 0,14 mmHg vid vecka 12.

Båda behandlingsgrupperna uppvisade statistiskt och kliniskt signifikant genomsnittlig reduktion jämfört med utgångsvärdet för det sämre ögats intraokulära tryck vid alla tidpunkter då uppföljning gjordes under studiens gång ($p < 0,001$). De genomsnittliga förändringarna från baslinjen av det sämre ögats intraokulära tryck varierade från -9,16 till -7,98 mmHg för gruppen som fick bimatoprost/timolol (engångsdos) och från -9,03 till -7,72 mmHg för gruppen som fick bimatoprost/timolol (flerdosberedning) över hela den 12 veckor långa studien.

Bimatoprost/timolol engångsdos åstadkom också motsvarande reducerande effekt på intraokulärt tryck som bimatoprost/timolol (flerdosberedning) för det genomsnittliga ögats och det sämre ögats intraokulära tryck vid varje tidpunkt då uppföljning gjordes vid vecka 2, 6 och 12.

Baserat på studier av bimatoprost/timolol (flerdosberedning) är bimatoprost/timolols sänkande effekt på det intraokulära trycket 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 (flerdosberedning) 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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bimatoprost/timolol för barn under 18 år har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Läkemedel som innehåller bimatoprost/timolol

Plasmakoncentrationer av bimatoprost och timolol bestämdes i en crossover-studie där monoterapi jämfördes med bimatoprost/timolol (flerdosberedning) 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 av bimatoprost/timolol (flerdosberedning) i vilka 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 jämviktsskoncentration 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 av bimatoprost 0,3 mg/ml två gånger dagligen var medelvärdet av $AUC_{0-24tim}$ 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

Läkemedel som innehåller bimatoprost/timolol

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering av bimatoprost/timolol (flerdosberedning) 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

Natriumklorid
Dinatriumfosfatheptahydrat
Citronsyramonohydrat
Saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad produkt: 2 år.
Efter första öppnandet av påsen: 7 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara endosbehållarna i påsen och i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.
Efter att endosbehållaren har öppnats ska produkten användas omedelbart.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av lågdensitetspolyeten i förformbar PET/aluminium/PE avdragbar påse innehållande 5 endosbehållare.

Varje endosbehållare innehåller 0,4 ml lösning.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

30 x 0,4 ml (6 dospåsar med 5 endosbehållare)

90 x 0,4 ml (18 dospåsar med 5 endosbehållare)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60160

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-03-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-19