

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost/Timolol Stada 0,3 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia ja 5 mg timololia (vastaten 6,8 mg timololimaleaattia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra silmätipaliuosta sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia ja 0,95 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Väritön tai hieman kellertävä liuos.

Liuoksen pH: 6,5–7,8, osmolaliteetti: 260-320 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio ja joilla paikalliset beetasalpaajat tai prostaglandiiniainalogit eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille (myös iäkkäille)

Suosittelu annos on yksi Bimatoprost/Timolol Stada -tipa sairaaseen silmään kerran vuorokaudessa, joko aamuisin tai iltaisin annosteltuna. Tipa tulee annostella samaan aikaan joka päivä.

Olemassa olevat bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta koskevat kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että ilta-annos saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannos.

Hoitomyöntyvyyden todennäköisyys on kuitenkin otettava huomioon, kun harkitaan joko aamu- tai ilta-annosta (ks. kohta 5.1).

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti. Valmistetta saa antaa enintään yhden tipan kerran vuorokaudessa sairaaseen silmään.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Siksi näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti silmään annosteltavaa lääkevalmistetta, on niiden antovälin oltava vähintään viisi minuuttia.

Kyynelkanavan sulkeminen tai silmäluomien sulkeminen kahden minuutin ajaksi vähentää systeemistä imeytymistä. Tämä saattaa vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Reaktiivinen hengitystiesairaus, kuten aktiivinen tai sairastettu keuhkoastma, vaikea pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus.
- Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, sinus-eteiskatkos, toisen tai kolmannen asteen eteiskammiokatkos (ilman sydämentahdistinta). Ilmeinen sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muut paikallisesti käytettävät silmlääkkeet, myös Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen vaikuttavat aineet (bimatoprosti ja timololi) voivat imeytyä systeemisesti, mutta yksittäisten vaikuttavien aineiden systeemisen imeytymisen ei ole havaittu lisääntyneen. Beeta-adrenergisen komponentin, timololin, vuoksi valmiste voi aiheuttaa samantyyppisiä sydän- ja verisuonijärjestelmään ja keuhkoihin kohdistuvia ja muita haittavaikutuksia kuin systeemiset beetasalpaajat. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus paikallisen annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Sydän

Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonitauteja (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angina tai sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat verenpainetta alentavaa beetasalpaajahoidoa, on arvioitava kriittisesti ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Sydän- ja verisuonitauteja sairastavia potilaita on tarkkailtava näiden tautien pahenemiseen viittaavien merkkien sekä haittavaikutusten varalta.

Koska beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus sydämen johtumisaikaan, niitä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuonisto

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikeita perifeerisen verenkierron häiriöitä (kuten Raynaud'n ilmiö tai Raynaud'n oireyhtymän vaikeat muodot).

Hengityselimet

Joidenkin silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön jälkeen on raportoitu hengityselinreaktioita astmapotilailla, mukaan lukien bronkospasmista johtuvia kuolemantapauksia.

Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD), ja vain silloin, kun hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä potilaalle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Umpierityssairaudet

Beetasalpaajien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on altis spontaanille hypoglykemialle tai jos potilaalla on labiili diabetes, sillä beetasalpaajat saattavat peittää akuutin hypoglykemian merkkejä ja oireita.

Beetasalpaajat saattavat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annosteltavat beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivumista. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jokin sarveiskalvon sairaus.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, kun timololia annetaan potilaille, jotka jo saavat systeemistä beetasalpaajaa. Hoitovastetta tulee tarkkailla huolellisesti näillä potilailla. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot

Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt erilaisten allergeenien aiheuttamaa atopiaa tai vakava anafylaktinen reaktio, saattavat beetasalpaajia käyttäessään reagoida voimakkaammin toistuvaan altistukseen näille allergeeneille, ja heillä anafylaktisten reaktioiden hoidossa tavallisesti käytettävä adrenaliiniannos ei välttämättä tuota vastetta.

Suonikalvon irtoaminen

Suonikalvon irtoamista on raportoitu kammionesteen muodostumista vähentävän hoidon (esim. timololin, asetatsoliamidin) yhteydessä filtroivan leikkauksen jälkeen.

Kirurginen anestesia

Silmäsairauksiin käytettävät beetasalpaajavalmisteet voivat estää esim. adrenaliinin systeemisiä beeta-agonistisia vaikutuksia. Ennen leikkausta nukutuslääkärille on kerrottava, että potilas saa timololia.

Maksa

Bimatoprosti ei haitannut maksan toimintaa 24 kuukauden aikana potilailla, joilla oli anamneesissa lievä maksasairaus tai epänormaali veren alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja/tai bilirubiini lähtötilanteessa. Silmään annostellulla timololilla ei tiedetä olevan haitallisia vaikutuksia maksan toimintaan.

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta prostaglandiiniinianalogien aiheuttamasta periorbitopatiasta (PAP) sekä värikanalon pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprostihoidon ja bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoidon aikana. Jotkut näistä muutoksista saattavat olla pysyviä ja johtaa näkökentän kaventumiseen ja silmien ulkomuodon erilaisuuteen, jos vain toista silmää on hoidettu (ks. kohta 4.8).

Makulaedeemaa ja myös kystoidia makulaedeemaa on raportoitu bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoidon yhteydessä. Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta on siksi käytettävä varoen afakiapotilailla ja pseudofakiapotilailla, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä, sekä potilailla, joilla on makulaedeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. silmäleikkaus, verkkokalvon laskimotukos, tulehduksellinen silmäsairaus ja diabeettinen retinopatia).

Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on aktiivinen silmänsisäinen tulehdus (esim. uveiitti), sillä se voi pahentaa tulehdusta.

Iho

Alueilla, joilla Bimatoprost/Timolol Stada -liuos on toistuvasti kosketuksissa ihon pintaan, saattaa esiintyä karvankasvua. Onkin tärkeää, että Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta käytetään ohjeen mukaan eikä sitä päästetä valumaan poskelle tai muille ihoalueille.

Apuaineet

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste sisältää fosfaatteja ja bentsalkoniumkloridia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia per millilitra silmätippaliuosta.

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, joka saattaa

aiheuttaa silmä-ärsytystä. Piilolinssit on otettava pois silmistä ennen lääkkeen tiputusta, ja ne voidaan panna takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua lääkkeen käytöstä. Bentsalkoniumkloridin tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien vääryytymistä. Vältä kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa.

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan punktaattikeratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen toistuvaa ja pitkäaikaista käyttöä on valvottava potilailla, joilla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,95 mg fosfaatteja per millilitra silmätippaliuosta.

Muut sairaudet

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on tulehduksellisia silmänsairauksia, uudissuoniglaukooma, tulehduksellinen glaukooma, sulkukulmaglaukooma, synnyttynäinen glaukooma tai ahdaskulmaglaukooma.

Tutkimuksissa, joissa bimatoprostia (0,3 mg/l) annettiin potilaille, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine, silmään tapahtuvan tiheämmän annostelun (yli 1 bimatoprostiannos vuorokaudessa) todettiin mahdollisesti heikentävän valmisteen silmänpainetta alentavaa vaikutusta. Potilaita, jotka käyttävät Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta muiden prostaglandiini-analogien kanssa, on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteella ei ole tehty.

Additiiviset vaikutukset, jotka johtavat hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan, ovat mahdollisia, kun silmiin annosteltavaa beetasalpaajaliuosta annetaan samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, guanetidiinin, beeta-adrenergisten salpaajien, parasymptomimeettien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaroni) ja digitaalisglykosidien kanssa.

Voimistunutta systeemistä beetasalpausta (esim. sydämen sykkeen hidastumista, masennusta) on raportoitu käytettäessä CYP2D6-estäjiä (esim. kinidiiniä, fluoksetiinia, paroksetiinia) samanaikaisesti timololin kanssa.

Beetasalpaajia sisältävien silmälääkkeiden ja adrenaliinin (epinefriinin) samanaikaisesta käytöstä johtuvaa mydriaasia on raportoitu ajoittain.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Bimatoprosti

Raskauden aikaisesta altistumisesta ei ole saatavilla riittävästi kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla, emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Timololi

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta kohdunsisäisen kasvun hidastumisen riskiä on havaittu, kun beetasalpaajia on annettu suun kautta. Lisäksi vastasyntyneillä on todettu beetasalpauksen oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeutta ja hypoglykemiaa), kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntyneen tilaa on seurattava huolellisesti ensimmäisinä elinpäivinä. Timololia koskevissa eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta kliinisiä annoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Timololi

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Timololia sisältäviä silmätippoja terapeuttisina annoksina käytettäessä on kuitenkin epätodennäköistä, että sitä erittyisi rintamaitoon siinä määrin, että se aiheuttaisi beetasalpauksen kliinisiä oireita imeväisillä. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Bimatoprosti

Ei tiedetä, erittyykö bimatoprosti ihmisen rintamaitoon, mutta se erittyy imettävän rotan maitoon. Imettävät äidit eivät saa käyttää Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bimatoprost/Timolol Stada -valmistella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Muiden silmälääkkeiden tavoin Bimatoprost/Timolol Stada voi aiheuttaa tilapäistä näön sumentumista tippojen tiputtamisen jälkeen ja potilaan on ennen ajamista tai koneiden käyttöä odotettava näön selkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset rajoittuivat jommankumman yksittäisen vaikuttavan aineen, bimatoprostin tai timololin, yhteydessä aikaisemmin raportoituihin haittavaikutuksiin. Uusia, erityisesti bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteeseen liittyviä haittavaikutuksia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Useimmat bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat silmiin kohdistuvia, lieviä eivätkä yhdessäkään tapauksessa vakavia. 12 kuukauden kliinisten tietojen perusteella yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli sidekalvon verekyys (tavallisesti erittäin vähäinen tai lievä, ja luultavasti ei-tulehduksellinen) noin 26 %:lla potilaista ja se johti lääkkeen käytön lopettamiseen 1,5 %:lla potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukko 1 sisältää kaikkia bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistemuotoja (moni- ja kerta-annosvalmistetta) koskevia kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä vaiheessa raportoidut haittavaikutukset (haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä).

Alla esitettyjen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Taulukko 1

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	yliherkkyysoireet, mukaan lukien allergisen ihotulehduksen, angioedeeman ja silmäallergian oireet tai löydökset
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Tuntematon	unettomuus ² , painajaisunet ²
<i>Hermosto</i>	Yleinen	päänsärky
	Tuntematon	makuhäiriö ² , heitehuimaus
<i>Silmät</i>	Hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyden, prostaglandiini-analogien aiheuttama periorbitopatia
	Yleinen	pistemäinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon eroosio ² , kirvely ² , sidekalvon ärsytys ¹ , silmien kutina, pistely ² , rikkautuneisuus, kuivat silmät, silmäluomen punoitus, silmäkipu, valoherkkyys, silmän rähmäisyys, näköhäiriöt ² , silmäluomien kutina, näöntarkkuuden heikkeneminen ² , luomitulehdus ² , silmäluomen turvotus, silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto, silmäripsien kasvu
	Melko harvinainen	värikkäisyys ² , sidekalvon turvotus ² , silmäluomen kipu ² , epänormaali tunne silmässä ¹ , astenopia, trikiäsi ² , värikkäisyys ² , hyperpigmentaatio ² , avoluomi ja silmäluomien kutistuminen ^{1&2} , silmäripsien värjäytyminen (tummuminen) ¹
	Tuntematon	kystoidi makulaedeema ² , silmän turvotus, näön hämärtyminen ² , epämiellyttävä tunne silmässä
<i>Sydän</i>	Tuntematon	bradykardia
<i>Verisuonisto</i>	Tuntematon	hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen	riniitti ²
	Melko harvinainen	hengenahdistus
	Tuntematon	bronkospasmi (etupäässä potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus) ² , astma
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen	silmäluomien pigmentaatio ² , hirsutismi ² , ihon hyperpigmentaatio (silmän ympärillä)
	Tuntematon	alopecia, ihon värimuutos (periookulaarinen)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Tuntematon	väsymys

¹ haittavaikutukset, joita havaittiin vain bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen kertaannosvalmistella

² haittavaikutukset, joita havaittiin vain bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen moniannosvalmistella

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Prostaglandiini-analogien aiheuttama periorbitopatia (PAP)

Prostaglandiiniainalogit, kuten bimatoprosti, voivat aiheuttaa periorbitaalista lipodystrofiaa, josta voi seurata silmäluomen vaon syventyminen, ptoosi, enoftalmia, luomivajaus, velton ihon surkastuminen tai kovakalvon alaosan näkyminen. Muutokset ovat tyypillisesti lieviä, ja niitä voi esiintyä jo kuukauden kuluttua bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoidon aloittamisesta. Lisäksi näkökenttä voi kaventua potilaan itse sitä havaitsematta. PAP liitetään myös silmänympärysihon hyperpigmentaatioon tai värimuutokseen ja hypertrikoosiin. Kaikkien muutosten on havaittu peruuntuvan osittain tai kokonaan, kun hoito lopetetaan tai hoitoa vaihdetaan.

Värikalvon hyperpigmentaatio

Värikalvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää. Pigmenttimuutos johtuu melanosyyttien suurentuneesta melaniinipitoisuudesta enemmän kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikalvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Värikalvon värimuutokset, jotka johtuvat bimatoprostin antamisesta silmään, saattavat olla havaittavissa vasta usean kuukauden tai vuoden kuluttua. Pupillien ympärillä oleva ruskea pigmentti leviää tyypillisesti samankeskisesti kohti värikalvon reunaa, ja koko värikalvo tai osa siitä muuttuu ruskeammaksi. Hoito ei näytä vaikuttavan värikalvon luomiin eikä pisamiin. 12 kuukauden kuluttua 0,1 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuokseen liittyvän värikalvon hyperpigmentaation insidenssi oli 0,5 %. 12 kuukauden kuluttua 0,3 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuokseen liittyvä insidenssi oli 1,5 % (ks. kohta 4.8, taulukko 2), eikä se ollut kolmen vuoden hoidon jälkeen suurentunut.

Kuten muutkin paikallisesti annosteltavat silmälääkkeet, Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste (bimatoprosti ja timololi) imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Timololin imeytyminen voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin systeemisesti annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä on havaittu. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus silmään tapahtuneen paikallisen annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Alla taulukossa 2 on lueteltu muita haittavaikutuksia, joita on ilmennyt jommankumman vaikuttavan aineen (bimatoprostin tai timololin) käytön yhteydessä ja joita voi myös ilmetä bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä:

Taulukko 2

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	systemiset allergiset reaktiot mukaan lukien anafylaksi ¹
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	hypoglykemia ¹
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	masennus ¹ , muistinmenetyt ¹ , aistiharhat ¹ (yleisyys tuntematon)
<i>Hermosto</i>	synkopee ¹ , aivoverisuonitapahtuma ¹ , myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen ¹ , parestesia ¹ , aivoverenkiertohäiriö ¹
<i>Silmät</i>	sarveiskalvon herkkyyden heikkeneminen ¹ , kahtena näkeminen ¹ , ptoosi ¹ , suonikalvon irtoaminen filtroivan leikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4) ¹ , sarveiskalvotulehdus ¹ , luomikouristus ² , verkkokalvon verenvuoto ² , suonikalvoston tulehdus ²
<i>Sydän</i>	eteis-kammiokatkos ¹ , sydämenpysähdys ¹ , rytmihäiriöt ¹ , sydämen vajaatoiminta ¹ , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ¹ , rintakipu ¹ , sydämentykytys ¹ , edeema ¹
<i>Verisuonisto</i>	hypotensio ¹ , Raynaud'n ilmiö ¹ , kylmät kädet ja jalat ¹
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	astman paheneminen ² , keuhkohtaumataudin paheneminen ² , yskä ¹

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	pahoinvointi ^{1,2} , ripuli ¹ , ruoansulatushäiriöt ¹ , suun kuivuminen ¹ , vatsakipu ¹ , oksentelu ¹
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin oireiden paheneminen ¹ , ihottuma ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	lihassärky ¹
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	seksuaalinen toimintahäiriö ¹ , sukupuolisen halun väheneminen ¹
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	astenia ^{1,2}
<i>Tutkimukset</i>	poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ²

¹ haittavaikutukset, joita havaittiin käytettäessä timololia

² haittavaikutukset, joita havaittiin käytettäessä bimatoprostia

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset
Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja niille potilaille, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen paikallinen yliannostus tai siihen liittyvä toksisuus on epätodennäköistä.

Bimatoprosti

Jos bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta otetaan vahingossa suun kautta, saattaa seuraavista tiedoista olla hyötyä: kaksi viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotille ja hiirille annettiin bimatoprostia suun kautta jopa 100 mg/kg/vrk, eikä minkäänlaista toksisuutta ilmaantunut. Tämä annos, laskettuna mg/m², on ainakin 70 kertaa suurempi kuin annos, jonka 10 kg painava lapsi saisi niellessään vahingossa yhden pullollisen bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta.

Timololi

Systeemisen timololiyliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, päänsärky, heitehuimaus, hengenahdistus ja sydämenpysähdys. Munuaisten vajaatoimintapotilailla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, ettei timololi ole helposti dialysoitavissa.

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautiin lääkkeet – beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen on kahta vaikuttavaa ainetta: bimatoprostia ja timololia. Nämä aineet vähentävät kohonnutta silmänsisäistä painetta (IOP) toisiaan täydentävien

vaikutusmekanismien kautta, ja niiden yhdistetty vaikutus on tehokkaampi kuin kummankaan yhdisteen vaikutus erikseen annettuna. Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen vaikutus alkaa nopeasti.

Bimatoprosti on voimakas silmänpainetta alentava vaikuttava aine. Se on synteettinen prostamidi, ja se muistuttaa rakenteellisesti prostaglandiinia $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), joka ei vaikuta minkään tunnetun prostaglandiinireseptorin kautta. Bimatoprosti jäljittelee selektiivisesti hiljattain löydettyjen biosynteettisten prostamideiksi kutsuttujen aineiden vaikutuksia. Prostamidireseptorin rakennetta ei ole kuitenkaan vielä määritetty. Bimatoprostin vaikutusmekanismi, joka alentaa silmänpainetta ihmisellä, on trabekkelikudoksen kautta tapahtuvan kammionesteen poistumisen lisääminen sekä uveoskleraalisen ulosvirtauksen lisääminen.

Timololi on beeta₁- ja beeta₂-epäselektiivinen adrenergisten reseptorien salpaaja, jolla ei ole merkittävää sympatomimeettistä, sydänlihasta suoraan lamauttavaa tai paikallista anesteettista (kalvoa stabiloivaa) ominaisvaikutusta. Timololi alentaa silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostusta. Sen vaikutusmekanismia ei ole määritetty tarkasti, mutta endogeenisen beeta-adrenergisen stimulaation aiheuttaman lisääntyneen syklisen AMP-synteesin estäminen on todennäköistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen silmänpainetta alentava vaikutus ei ole huonompi kuin liittänohoitona annetun bimatoprostin (kerran vuorokaudessa) ja timololin (kahdesti vuorokaudessa).

Olemassa olevat bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta koskevat kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että ilta-annos saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannos. Hoitomyöntyvyyden todennäköisyys on kuitenkin otettava huomioon, kun harkitaan joko aamu- tai ilta-annosta.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste

Plasman bimatoprosti- ja timololipitoisuuksia määritettiin vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin pelkästään yhdellä lääkeaineella annettua hoitoa bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoitoon terveillä tutkittavilla. Yksittäisten aineosien systeeminen imeytyminen oli mitätöntä, eikä siihen vaikuttanut samanaikainen anto yhdessä lääkemuodossa.

Kahdessa 12 kuukauden tutkimuksessa, jossa mitattiin systeemistä imeytymistä, ei todettu yksittäisten aineosien kertymistä.

Bimatoprosti

Bimatoprosti imeytyy ihmisen sarveiskalvon ja kovakalvon läpi helposti *in vitro*. Systeeminen altistuminen silmään annetulle bimatoprostille on erittäin vähäistä eikä kumuloitumista tapahdu. Kun yksi tippa 0,03-prosenttista bimatoprostia oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, veren huippupitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua annosta ja pitoisuudet laskivat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puolessatoista tunnissa annosta. Plasman huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aika-käyrän alle jäävät pinta-alat (AUC_{0-24h}) olivat samanlaiset 7. ja 14. päivänä, eli noin 0,08 ng/ml ja 0,09 ng x h/ml, osoittaen, että lääkkeen vakaa pitoisuus saavutettiin annostelun ensimmäisellä viikolla.

Bimatoprosti jakaantuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin, ja ihmisen systeeminen vakaaan tilaan jakaantumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa. Bimatoprostista sitoutuu plasman proteiineihin noin 88 %.

Verenkierrossa havaitaan pääasiallisesti bimatoprostia sen päästyä verenkiertoon silmään annostelun jälkeen. Sen jälkeen bimatoprostille tapahtuu oksidaatio, N-de-etylaatio ja glukuronidaatio, jotka saavat aikaan monenlaisia metaboliitteja.

Bimatoprosti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Terveille vapaaehtoisille laskimoon annettua lääkettä jopa 67 % erittyi virtsaan, 25 % ulosteisiin. Eliminaation puoliintumisaika, laskettuna laskimoon annosta, oli noin 45 minuuttia ja veren kokonaispuhdistuma oli 1,5 l/h/kg.

Ominaisuudet iäkkäillä

Kahdesti päivässä tapahtuneen annostelun jälkeen bimatoprostin AUC_{0-24h} -keskiarvo oli 0,0634 ng x h/ml iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiaat). Se oli huomattavasti korkeampi kuin vastaava arvo (0,0218 ng x h/ml) nuorilla terveillä aikuisilla. Tätä löydöstä ei kuitenkaan voida pitää kliinisesti merkittävänä, sillä sekä iäkkäiden että nuorten systeeminen altistus oli erittäin vähäinen silmään annostelun jälkeen. Bimatoprostia ei kertynyt vereen pitkäaikaisemmassa käytössä, ja sen turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä iäkkäillä että nuorilla.

Timololi

Kun kaihielikkäuspotilaille annosteltiin silmään 0,5-prosentista silmätippaliuosta, timololin huippupitoisuus oli 898 ng/ml kammionesteessä tunnin kuluttua annostelusta. Osa annoksesta imeytyy systeemisesti, jolloin se metaboloituu suureksi osaksi maksassa. Timololin puoliintumisaika plasmassa on n. 4–6 tuntia. Timololi metaboloituu osittain maksassa, ja timololi ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisten kautta. Timololi ei sitoudu paljonkaan plasman proteiineihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen toistuvaan annosteluun liittyvissä silmien toksisuustutkimuksissa ei todettu erityistä vaaraa ihmisille. Lääkkeen yksittäisten aineiden silmään ja koko elimistöön liittyvät turvallisuusprofiilit on selvitetty hyvin.

Bimatoprosti

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa todettiin lajikohtaisia keskenmenoja systeemisten altistustasojen ollessa 33–97-kertaisia verrattuna ihmisen silmään annostellun lääkkeen aikaansaamiin altistustasoihin.

Kun apinoiden silmiin annosteltiin bimatoprostia $\geq 0,03$ %-n pitoisuuksina päivittäin 1 vuoden ajan, se lisäsi värikalvon pigmentaatiota sekä aiheutti korjautuvia annosriippuvaisia periokulaarisia muutoksia, joista tyypillisiä olivat esiin työntyvä ylempi ja/tai alempi sulcus sekä suurentunut luomirako. Synnä värikalvon pigmentaation lisääntymiseen näyttää olevan melaniinituotannon stimulaatio melanosyyteissä eikä melanosyyttien lukumäärän lisääntyminen. Toiminnallisia tai mikroskooppisia periokulaarisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei ole todettu, eikä periokulaaristen muutosten toimintamekanismeja tunneta.

Timololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti

Sitruunahappomonohydraatti
Kloorivetyhappo, väkevä tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

4 viikkoa pullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen LDPE-pullo, jossa tummansininen HDPE-kierrekorkki ja valkoinen LDPE-pipetti.

Yhden pullon täyttötilavuus on 3 ml.

Saatavilla ovat seuraavat pakkauskoot: pahvikotelot, joissa on joko yksi tai kolme pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34263

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.9.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.6.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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 topikal 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 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.

Kärtrubbningar

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 önskad 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.

Konserveringsmedlet 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 råttor. 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	smakrubbingar 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 , 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>Blodkär</i>	Ingen känd frekvens	hypertension
<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 , hudhyperpigmentering (periokulär)
	Ingen känd frekvens	alopeci, hudmissfärgning (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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger, inklusive bimatoprost kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksåfåran, 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 melaninnehåll 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 , cerebrovasculära 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 , hjärtklappning ¹ , ödem ¹ .
<i>Blodkärll</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):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 $AUC_{0-24tim}$ 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

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

34263

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.9.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 8.6.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.4.2024