

11. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bimatoprost/Timolol "Stada", øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30334

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bimatoprost/Timolol "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 0,3 mg bimatoprost og 5 mg timolol (svarende til 6,8 mg timololmaleat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml øjendråber, opløsning indeholder 0,05 mg benzalkoniumchlorid og 0,95 mg phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

En farveløs til lysegul opløsning.

Opløsningens pH er 6,5 til 7,8. Osmolariteten er 260 til 320 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af det intraokulære tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på lokale betablokkere eller prostaglandinanaloger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Anbefalet dosering til voksne (inklusive ældre)*

Den anbefalede dosis er 1 dråbe Bimatoprost/Timolol "Stada" i det eller de afficerede øjne 1 gang inddryppet enten om morgenen eller aftenen. Det skal administreres på samme tidspunkt hver dag.

Eksisterende litteraturdata for bimatoprost/timolol tyder på, at aftendosering kan være mere effektiv til nedsættelse af IOP end morgendosering. Imidlertid bør sandsynligheden for *compliance* overvejes, når der vælges enten morgen eller aftendosering (se pkt. 5.1).

Hvis en dosis springes over, skal behandlingen fortsættes med den næste planlagte dosis. Dosis må ikke overstige 1 dråbe i det/de afficerede øje/øjne dagligt.

*Anvendelse til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Bimatoprost/timolol er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Behandling af disse patienter bør derfor foregå med forsigtighed.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten af bimatoprost/timolol har ikke været undersøgt for børn i alderen 0 til 18 år. Der er ingen tilgængelige data.

Indgivelsesmåde

Hvis flere lokalt virkende øjenlægemidler anvendes, bør inddrypning med dem ske med mindst 5 minutters mellemrum.

Ved anvendelse af nasolacrimal okklusion eller lukning af øjenlågene i 2 minutter reduceres den systemiske absorption. Dette kan resultere i et fald i systemiske bivirkninger og en stigning i lokal aktivitet.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Luftvejssygdomme inklusive reaktiv asthma bronchiale eller asthma bronchiale i anamnesen, alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Sinus bradykardi, sinus syndrom, sino-atriel blok, anden eller tredje grad atrioventrikulær blok, ikke kontrolleret med pacemaker. Åbenbart hjertesvigt, kardiogent shock.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ligesom ved andre øjenmidler til lokalbehandling kan der forekomme systemisk absorption af bimatoprost/timolol i Bimatoprost/Timolol "Stada". Der er ikke observeret forstærket systemisk absorption af de enkelte aktive indholdsstoffer. På grund af den beta-adrenerge komponent, timolol, kan der forekomme samme type kardiovaskulære og pulmonære bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter øjenmidler til lokalbehandling er lavere end for systemisk administration. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2

Hjertesygdomme

Patienter med hjerte-kar-sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og i hypotensionsbehandling med beta-blokkere vurderes kritisk, og behandling med andre aktive substanser bør overvejes. Patienter med hjerte-kar-sygdomme bør overvåges for tegn på forværring af disse sygdomme og af bivirkninger.

På grund af den negative virkning på ledningstiden skal beta-blokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok i første grad.

Vaskulære lidelser

Patienter med alvorlig perifere kredsløbsforstyrrelse-/-lidelser (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

Respiratoriske lidelser

Respirationsreaktioner, herunder dødsfald som følge af bronchospasme hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af visse oftalmologiske beta-blokkere.

Bimatoprost/Timolol "Stada" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Endokrine lidelser

Beta-adrenerge blokeringslægemidler bør administreres med forsigtighed til patienter, der er udsat for spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, da betablokkere kan dæmpe tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Betablokkere kan også dæmpe tegn på hypertyreose.

Korneale sygdomme  
Oftalmologiske beta-blokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

Andre beta-blokkere  
Effekten på intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemtisk beta-blokade kan forstærkes, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk beta-blokker. Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale beta-adrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaktioner  
Patienter med atropi eller svære anafylaktiske reaktioner på forskellige allergener i anamnesen, kan være mere overfølsomme over for gentagen belastning med sådanne allergener mens de samtidig tager beta-blokkere og de resonderer muligvis ikke på den adrenalindosis, der sædvanligvis bruges til at behandle anafylaktiske reaktioner.

Løsning af choroidea  
Der er rapporteret om løsning af choroidea ved indgivelse af vandig suppressantbehandling (f.eks. timolol, acetazolamid) efter filtreringsprocedurer.

Anæstesi ved kirurgi

Beta-blokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske beta-agonistiske virkninger, f.eks. af adrenalin. Anæstesiologen skal informeres, når patienten får timolol.

Lever

Hos patienter med mild leversygdom i anamnesen eller unormal alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferase (AST) og/eller bilirubin ved baseline havde bimatoprost ingen bivirkninger på leverfunktionen i løbet af 24 måneder. Der er ingen kendte bivirkninger af okulært timolol på leverfunktion.

Øjne  
Før behandlingen påbegyndes, skal patienten oplyses om muligheden for prostaglandinanalog periorbitopati (PAP) og øget irispigmentering, eftersom dette har været observeret ved behandling med bimatoprost og bimatoprost/timolol. Nogle af disse ændringer kan være permanente og kan føre til nedsat synsfelt og forskelle i øjnenes udseende, når kun det ene øje behandles (se pkt. 4.8).

Makulært ødem, herunder cystoid makulært ødem, er blevet rapporteret med bimatoprost/timolol. Derfor bør Bimatoprost/Timolol "Stada" anvendes med forsigtighed hos aphakiske patienter, hos pseudofakiske patienter med en revet bageste linsekapsel eller hos patienter med kendte risikofaktorer for makulært ødem (f.eks. Intraokulær kirurgi, retinalvej occlusioner, okulær inflammatorisk sygdom og diabetisk retinopati).

Bimatoprost/Timolol STADA bør anvendes med forsigtighed til patienter med aktiv intraokulær inflammation (f.eks. uveitis), fordi inflammationen kan forværres.

Hud

Der er et potentiale for øget hårvækst i områder, hvor Bimatoprost/Timolol "Stada"-opløsningen kommer gentagne gange i kontakt med hudoverfladen. Det er således vigtigt at anvende Bimatoprost/Timolol "Stada" som anvist og undgå at ramme kinden eller andre hudområder.

Hjælpestoffer

*Bimatoprost/Timolol "Stada" indeholder phosphater og bezalkoniumchlorid*

Dette lægemiddel indeholder 0,05 mg benzalkoniumchlorid i hver ml opløsning. Konserveringsmidlet i Bimatoprost/Timolol "Stada", benzalkoniumchlorid, kan forårsage øjenirritation. Kontaktlinser skal fjernes før påføring, med mindst 15 minutters ventetid inden genindsættelse. Benzalkoniumchlorid er kendt for at misfarve bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser skal undgås.

Benzalkoniumchlorid er blevet rapporteret at forårsage punktlig keratopati og/eller giftig ulcerativ keratopati. Derfor er overvågning påkrævet ved hyppig eller langvarig brug af Bimatoprost/Timolol "Stada" hos patienter med tørre øjne eller hvor hornhinden er kompromitteret.

Dette lægemiddel indeholder 0,95 mg phosphater i hver ml øjendråber, opløsning.

Andre forhold

Bimatoprost/timolol er ikke undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjensygdomme, neovaskulær, inflammatorisk, glaukom med vinkellukning, medfødt glaukom eller snævert vinkelglaukom.

I undersøgelser af bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulær hypertension er det blevet påvist, at hyppigere eksponering af øjet til mere end 1 dosis bimatoprost daglig kan nedsætte IOP-sænkningseffekten. Patienter, der bruger Bimatoprost/Timolol "Stada" sammen med andre prostaglandinanaloger, bør overvåges for ændringer i deres intraokulære tryk.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Specifikke interaktionsundersøgelser med andre lægemiddelstoffer er ikke udført med en fast kombination af bimatoprost/timolol.

Der er potentielt additive virkninger, der kan medføre hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere og orale calcium kanalblokkere, guanethidin, beta-adrenerge blokerende lægemidler, parasympatomimetika, antiarytmika (herunder amiodaron) og digitalisglycosider.

Potentiel systemisk beta-blokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret under kombineret behandling med CYP2D6 hæmmer (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Mydriasis er, som følge af samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin, lejlighedsvis rapporteret.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af en fast kombination af bimatoprost/timolol til gravide kvinder. Bimatoprost/Timolol "Stada" bør ikke anvendes under graviditet med mindre det er klart nødvendigt. For at reducere systemisk absorption, se pkt. 4.2.

*Bimatoprost*

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data om eksponering under graviditet. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje maternotoksiske doser (se pkt. 5.3).

*Timolol*

Epidemiologiske undersøgelser har ikke dokumenteret bivirkninger i form af misdannelser, men har påvist en risiko for intrauterin væksthæmning ved peroral administration af betablokkere. Endvidere er der observeret symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) hos den nyfødte, når moderen har fået betablokkere frem til fødslen. Hvis Bimatoprost/Timolol "Stada" administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i løbet af de første levedage. I dyreforsøg med timolol er der påvist reproduktionstoksicitet ved doser, der var signifikant højere end dem, der skulle anvendes i klinisk brug (se pkt. 5.3).

Amning

*Timolol*

Beta-blokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol i øjendråber, er det dog ikke sandsynligt, at der vil være tilstrækkelige mængder til stede i modermælken for at frembringe kliniske symptomer på beta-blokade hos den nyfødte. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

*Bimatoprost*

Det vides ikke, om bimatoprost udskilles i modermælk hos mennesker. Stoffet udskilles dog i rottemælk.

Det anbefales, at Bimatoprost/Timolol "Stada" ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningerne af bimatoprost/timolol på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bimatoprost/Timolol "Stada" har kun ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Ligesom med enhver øjenbehandling skal patienten, hvis synet bliver sløret efter administration, vente med at køre bil eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

Bimatoprost/Timolol "Stada"

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

Bivirkningerne, der blev rapporteret i kliniske studier med bimatoprost/timolol, var begrænset til de tidligere rapporterede for enten de enkelt aktive stoffer bimatoprost og timolol. Der er ikke observeret nye bivirkninger specifikt for bimatoprost/timolol i kliniske studier.

Størstedelen af de bivirkninger, der blev rapporteret i de kliniske studier med bimatoprost/timolol, var okulære, milde i sværhedsgraden og ingen var alvorlige Ud fra 12 måneders kliniske data var den hyppigst indberettede bivirkning konjunktival hyperæmi (for det meste kun en antydning eller en mild form, som anses for ikke-inflammatorisk) hos ca. 26 % af patienterne og førte til seponering hos 1,5% af patienterne.

*Tabel over bivirkninger*

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er blevet indberettet i kliniske studier med alle bimatoprost/timolol-formuleringer (flerdosis og enkeltdosis) (inden for hver hyppighed angives bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad) eller i perioden efter markedsføringen.

Hyppigheden af nedennævnte bivirkninger er defineret ved brug af følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **System organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner, herunder tegn eller symptomer på allergisk dermatitis, angioødem, øjenallergi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke kendt | Insomni2, mareridt2. |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine. |
| Ikke kendt | Dysgeusi2, svimmelhed. |
| Øjne | Meget almindelig | Konjunktival hyperæmi, prostaglandinanalog periorbitopati |
| Almindelig | Punktformig keratitis, corneaerosion2, brændende fornemmelse2, konjunktival irritation1, øjenpruritus, sviende fornemmelse i øjet2, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, tørre øjne, øjenlågserytem, øjensmerter, lysfølsomhed, øjenflåd, synsforstyrrelse2, øjenlågspruritus, nedsat synsskarphed2, blefaritis2, øjenlågsødem, øjenirritation, øget lakrimation, vækst af øjenvipper. |
| Ikke almindelig | Iritis2, konjunktivalt ødem2, øjenlågssmerter2, unormal følelse i øjet1, astenopi, trichiasis2, irishyperpigmentering2, lagophthalmos og øjenlågsretraktion1&2, misfarvning af øjenvipper (mørke)1. |
| Ikke kendt | Cystoid makulært ødem2, hævelse af øje, sløret syn2, okulært ubehag |
| Hjerte | Ikke kendt | Bradykardi |
| Vaskulære sygdomme | Ikke kendt | Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Rhinitis2 |
| Ikke almindelig | Dyspnø |
| Ikke kendt | Bronkospasme, (hovedsageligt hos patienter med eksisterende bronkospastisk lidelse)2, astma |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Øjenlågspigmentering2, hirsuitisme2, øget hudpigmentering (periokulær) |
| Ikke kendt | Alopeci, (Periokulær) misfarvning af huden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt | Træthed |

1 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol enkeldosisformulering

2 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol flerdosisformulering

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)*

Prostaglandinanaloger inklusive bimatoprost kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning af øjenlågets sulcus, ptose, enoftalmi, øjenlågsretraktion, involution af dermatochalase og synlig inferior sclera. Forandringerne er typisk milde og kan opstå så tidligt som en måned efter påbegyndelse af behandling med bimaprost/timolol og kan medføre nedsat synsfelt, også uden at patienten lægger mærke til det. PAP er også forbundet med periokulær hudhyperpigmentering eller misfarvning og hypertrikose. Alle forandringer er blevet set at være delvist eller fuldt reversible efter seponering eller skift til alternative behandlinger.

*Irishyperpigmentering*

Den øgede irispigmentering er sandsynligvis permanent. Ændringen i pigmentering skyldes øget melaninindhold i melanocytterne snarere end en stigning i antallet af melanocytter. Virkningerne af øget irispigmentering på langt sigt kendes ikke. De farveændringer i iris, der ses ved administration af bimatoprost i øjet, vil muligvis først blive synlige efter adskillige måneder til år. Typisk breder den brune pigmentering omkring pupillen sig koncentrisk mod periferien af iris, og hele iris eller dele deraf bliver mere brunlig. Hverken naevi eller fregner i iris synes at blive påvirket af behandlingen. Efter 12 måneder var incidensen af irishyperpigmentering med bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber 0,5 %. Efter 12 måneder var incidensen med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber 1,5 % (se pkt. 4.8 tabel 2), og den steg ikke ved behandling i 3 år.

Som andre oftalmiske lægemidler, der administreres topikalt, absorberes Bimatoprost/Timolol "Stada (bimatoprost/timolol) i den systemiske kredsløb. Absorption af timolol kan medføre lignende bivirkninger som set med systemiske beta-blokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmolgisk administration er lavere end for systemisk administration. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Yderligere bivirkninger, der er set hos et af de aktive stoffer (bimatoprost eller timolol), og som potentielt kan forekomme med bimatoprost/timolol, er anført nedenfor i tabel 2:

**Tabel 2**

|  |  |
| --- | --- |
| System organ klasse | Bivirkning |
| *Immunsystemet* | Systemiske allergiske reaktioner, herunder anafylaksi1 |
| *Metabolisme og ernæring* | Hypoglykæmi1 |
| *Psykiske forstyrrelser* | Depression1, hukommelsestab1, hallucinationer1 (frekvens ikke kendt) |
| *Nervesystemet* | Synkope1, cerebrovaskulær hændelse1, stigning i tegn og symptomer på myasthenia gravis1, paræstesi1, cerebral iskæmi1. |
| *Øjne* | Nedsat følsomhed i cornea1, diplopi1, ptose1, choroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4)1, keratitis1, blepharospasm2, retinal blødning2, uveitis2 |
| *Hjerte* | Atrioventrikulært blok1, hjertestop1, arytmi1, hjertesvigt1, kongestiv hjertesvigt1, brystsmerter1, palpitationer1, ødemer1 |
| *Vaskulære sygdomme* | Hypotension1, Raynaud’s fænomen1, kolde hænder og fødder1 |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Forværring af astma2, forværring af KOL2, hoste1 |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme1,2, diarré1, dyspepsi1, tør mund1, mavesmerter1, opkastning1 |
| *Hud og subkutane væv* | Psoriasislignende udslæt1, eller forværring af psoriasis1, udslæt1 |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Myalgi1 |
| *Det reproduktive system og mammae* | Seksuel dysfunktion1, nedsat libido1 |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Asteni1,2 |
| *Undersøgelser* | Lever funktionstest (LFT) unormal2 |

1 bivirkninger observeret med timolol

2 bivirkninger observeret med bimatoprost

Bivirkninger rapporteret i fosfatholdige øjendråber

Tilfælde af forkalkning af cornea er meget sjældent rapporteret i forbindelse med brugen af fosfatholdige øjendråber hos nogle patienter med signifikant beskadigede hornhinder.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Forekomst af overdosering med lokal bimatoprost/timolol er ikke sandsynlig eller er forbundet med toksicitet.

Bimatoprost  
Såfremt bimatoprost/timolol indtages ved et uheld, kan følgende informationer være nyttige: I 2-ugers perorale rotte- og museforsøg fremkaldte doser på op til 100 mg/kg/dag ikke toksicitet. Denne dosis udtrykt i mg/m2 er mindst 70 gange højere end den ved et uheld indtagne dosis af 1 flaske bimatoprost/timolol hos et barn, der vejer 10 kg.

Timolol  
Symptomer på systemisk overdosering af timolol er bradykardi, hypotension, bronkospasme, hovedpine, svimmelhed, kortåndethed og hjertestop. Et forsøg med patienter med nedsat nyrefunktion viste, at timolol ikke var let dialyserbart.

I tilfælde af overdosering gives symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Øjenmidler – betablokerende midler. ATC-kode:   
S 01 ED 51.

Virkningsmekanisme:

Bimatoprost/Timolol "Stada" indeholder to aktive stoffer: bimatoprost og timolol. Disse to komponenter nedsætter forhøjet intraokulært tryk (IOT) gennem komplementære virkningsmekanismer, og den samlede virkning medfører en øget reduktion af IOT i forhold til hvert af stofferne givet som monoterapi.

Virkningen af Bimatoprost/Timolol "Stada" opnås hurtigt.

Bimatoprost er meget virksomt til sænkning af det intraokulære tryk. Det er et syntetisk prostamid, som i strukturen ligner prostaglandin F2‹ (PGF2‹), og som ikke virker gennem nogen kendte prostaglandinreceptorer. Bimatopost efterligner selektivt virkningen af nyopdagede biosyntetiske substanser, som kaldes prostamider. Prostamidreceptorens struktur er imidlertid endnu ikke bestemt.

Den virkningsmekanisme, hvorved bimatoprost nedsætter det intraokulære tryk hos mennesker, er ved at øge kammervandsafløbet gennem trabekelværket og øge det uveosclerale afløb.

Timolol er et beta1 og beta2 nonselektivt adrenergt receptorblokerende middel uden signifikant intrinsisk sympatomimetisk, direkte hjertedepressiv eller lokalanæstetisk (membranstabiliserende) virkning. Timolol nedsætter IOT ved at nedsætte kammervandsproduktionen. Den nøjagtige virkemåde er ikke helt afklaret, men beror sandsynligvis på hæmning af den øgede cykliske AMP-syntese, som skyldes endogen beta-adrenerg stimulation.

Kliniske virkninger:

Bimatoprost/Timolol "Stada" IOT-sænkende virkning er ikke ringere end virkningen af samtidig behandling med bimatoprost (en gang daglig) og timolol (to gange daglig).

Eksisterende litteraturdata for bimatoprost/timolol tyder på, at aftendosering kan være mere effektiv ved nedsættelse af IOT end morgendosering. Imidlertid bør sandsynligheden for *compliance* overvejes, når man overvejer enten morgen eller aftendosering.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af bimatoprost/timolol i børn fra 0 til 18 år er ikke undersøgt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bimatoprost/Timolol "Stada"

Plasmakoncentrationer af bimatoprost og timolol blev bestemt i et crossover-forsøg med sammenligning af monoterapibehandling og bimatoprost/timolol hos raske forsøgspersoner.

Systemisk absorption af de enkelte stoffer var meget lav og blev ikke påvirket af samtidig administration i en enkelt formulering.

I de to 12-måneders undersøgelser med måling af systemisk absorption sås ingen akkumulering af de enkelte komponenter.

Bimatoprost

Bimatoprost gennemtrænger human cornea og sclera godt *in vitro*. Efter okulær administration er den systemiske eksponering for bimatoprost meget lave med ingen akkumulering over tiden. Efter 1 daglig okulær administration af 1 dråbe 0,03 % bimatoprost i begge øjne i 2 uger toppede blodkoncentrationer inden for 10 minutter efter dosering og faldt til under den laveste påviselige grænse (0,025 mg/ml) inden for 1,5 time efter applikation. Cmax og AUC 0-24t middelværdier var nogenlunde de samme på dag 7 og 14 med hhv. ca. 0,08 ng/ml og 0,09 ng⋅t/ml, hvilket angiver, at en stabil lægemiddelkoncentration blev nået i løbet af den første uges okulære administration.

Bimatoprost distribueres moderat i legemsvæv, og den systemiske distributionsvolumen hos mennesker ved stabil tilstand var 0,67 l/kg. I humant blod findes bimatoprost hovedsagelig i plasma.

Plasmaproteinbindingen af bimatoprost er ca. 88%.

Bimatoprost er den vigtigste cirkulerende art i blodet, ved den systemiske cirkulation efter okulær administration. Bimatoprost gennemgår oxydering, N-deethylering og glucuronisering for at danne en række forskellige metabolitter.

Bimatoprost elimineres primært ved udskillelse gennem nyrerne, op til 67 % af en intravenøs dosis administreret til raske frivillige forsøgspersoner blev udskilt i urinen, 25 % af dosen blev udskilt via fæces. Eliminationshalveringstiden, bestemt efter intravenøs administration, var ca. 45 minutter, den totale blod-clearance var 1,5 l/t/kg.

Egenskaber hos ældre patienter:

Efter dosis 2 gange om dagen var AUC 0-24t middelværdien af 0,0634 ng•t/ml bimatoprost hos ældre (forsøgspersoner over 65 år) signifikant højere end 0,0218 ng⋅t/ml hos unge, raske voksne. Dette resultat er dog ikke klinisk relevant, da systemisk eksponering hos både ældre og unge forsøgspersoner er meget lav ved okulær administration. Der var ingen akkumulering af bimatoprost i blodet over tiden, og sikkerhedsprofilen var nogenlunde den samme hos ældre og unge patienter.

Timolol

Efter okulær administration af en 0,5 % øjendråbeopløsning hos personer, der blev opereret for katarakt var den maksimale koncentration af timolol 898 ng/ml i kammervand 1 time efter administration. En del af dosis absorberes systemisk og metaboliseres derefter i udstrakt grad i leveren. Timolols plasmahalveringstid er ca. 4-6 timer. Timolol metaboliseres delvist i leveren, og timolol og dets metabolitter udskilles via nyrerne. Timolol bindes ikke i væsentlig grad til plasma.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Bimatoprost/Timolol "Stada"

Undersøgelser af bimatoprost/timolol for okulær toksicitet efter gentagne doser viste ingen særlige risici for mennesker. De enkelte komponenters okulære og systemiske sikkerhedsprofil er veldokumenteret.

Bimatoprost

De non-kliniske data viser ingen særlige farer for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet. Forsøg med gnavere frembragte artsspecifik abort ved systemisk eksponering, som var 33 til 97 gange højere end den opnåede humane eksponering efter okulær administration.

Hos aber, som fik okulært bimatoprost i koncentrationer på ≥0,03 % daglig i 1 år, sås en stigning i irispigmentering og reversibel dosisafhængig periokulær virkning, som var karakteriseret ved prominent øvre og nedre sulcus og udvidelse af øjenspalten. Tilsyneladende skyldes stigningen i irispigmentering øget stimulation af melaninproduktion i melanocytter og ikke en stigning i melanocyttallet. Der er ikke observeret funktionsmæssige eller mikroskopiske ændringer med relation til de periokulære virkninger, og virkningsmekanismen bag de periokulære forandringer kendes ikke.

Timolol:

Ikke-kliniske data viser ingen særlige farer for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Natriumchlorid

Natriumphosphatheptahydrat

Citronsyremonohydrat

Saltsyre, koncentreret, eller natriumhydroxid (til indstilling af pH)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

4 uger efter anbrud.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide LDPE-flasker med mørk blå HDPE-skruelåg og hvid drypindsats.

Hver flaske har et påfyldningsvolumen på 3 ml.

Pakningsstørrelser:

1 eller 3 flasker i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

57897

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. juli 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. april 2025