

23. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ganzed, øjendråber, opløsning**

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

 30498

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ganzed

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar og farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

pH: 6,8-7,8

Osmolalitet: 290 mOsm/kg ± 10 % (261-319 mOsm/kg)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af det intraokulære tryk hos voksne 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 mennesker)*

Den anbefalede dosis er 1 dråbe Ganzed i det eller de afficerede øjne en gang daglig inddryppet enten om morgenen eller om aftenen. Ganzed skal administreres på samme tidspunkt hver dag.

Data fra den eksisterende litteratur om konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning tyder på, at aftendosering kan være mere effektivt til sænkning af det intraokulære tryk (IOP) end morgendosering. Der skal dog tages hensyn til sandsynligheden for komplians, når enten morgen- eller aftendosering overvejes (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 daglig.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Behandling af disse patienter bør derfor foregå med forsigtighed.

*Pædiatrisk population*

Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

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

Hvis tårevejene aflukkes, eller øjenlågene lukkes i 2 minutter, nedsættes den systemiske absorption. Dette kan mindske de systemiske bivirkninger og øge den lokale effekt.

Ganzed øjendråber, opløsning er en steril opløsning, som ikke indeholder et konserveringsmiddel.

Patienterne skal instrueres i at vaske hænder før brug og undgå, at spidsen af flasken kommer i kontakt med øjet eller øjenomgivelserne, da dette kan forårsage øjenskader.

Patienter bør også instrueres i, at øjendråber, hvis de håndteres forkert, kan blive forurenet af almindelige bakterier kendt for at forårsage øjeninfektioner. Brug af kontaminerede opløsninger kan resultere i alvorlige skader på øjet og efterfølgende synstab.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Reaktive luftvejssygdomme inklusive asthma bronchiale eller asthma bronchiale i anamnesen, alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Sinus bradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, 2. eller 3. grads atrioventrikulært blok, som ikke er kontrolleret med pacemaker. Signifikant hjertesvigt, kardiogent shock.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ligesom ved andre øjenlægemidler til lokalbehandling kan der forekomme systemisk absorption af de aktive indholdsstoffer (timolol/bimatoprost) i Ganzed. Der er ikke observeret forstærket systemisk absorption af de enkelte aktive indholdsstoffer med konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning. På grund af den beta-adrenerge komponent, timolol, kan der forekomme samme type kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmisk administration er lavere end ved systemisk administration. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

Hjertesygdomme

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Printzmetals angina og hjertesvigt), der får hypotensiv behandling med betablokkere, skal vurderes kritisk, og behandling med andre stoffer bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære sygdomme bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

På grund af betablokkeres negative effekt på overledningstiden bør der altid udvises forsigtighed, når de gives til patienter med hjerteblok af 1. grad (se pkt. 2).

Vaskulære sygdomme

Patienter med alvorlige perifere kredsløbsforstyrrelser/sygdomme (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds fænomener) bør behandles med forsigtighed.

Respiratoriske sygdomme

Efter administration af visse oftalmiske betablokkere er der rapporteret om åndedrætsreaktioner, inklusive død som følge af bronkospasmer hos patienter med astma.

Ganzed bør anvendes med forsigtighed til patienter med let/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Endokrine sygdomme

Adrenerge beta-receptorblokkere bør anvendes med forsigtighed til patienter, der lider af spontan hypoglykæmi, eller til patienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere symptomer på akut hypoglykæmi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hyperthyroidisme.

Hornhindesygdomme

Oftalmiske betablokkere kan fremkalde øjentørhed. Patienter med hornhindesygdomme skal behandles med forsigtighed.

Andre betablokkere

Virkningen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemiske betablokkere kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede får en systemisk betablokker. Disse patienters respons skal observeres nøje. Anvendelse af to beta-adrenerge blokkere til lokal brug anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med betablokkere kan patienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaktioner på en række allergener i anamnesen udvise manglende respons på den sædvanlige dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

Koroidalløsning

Der er rapporteret om koroidalløsning ved administration af lægemidler, der reducerer produktion af kammervand (f.eks. timolol, acetazolamid) efter trabekulektomi.

Kirurgisk anæstesi

Beta-blokerende oftalmologiske præparater kan eksempelvis blokere adrenalinets systemiske beta-agonistiske virkninger. Anæstesiologen skal underrettes i tilfælde af, at patienten får timolol.

Lever

Bimatoprost øjendråber medførte ingen nedsættelse af leverfunktionen efter 24 måneders brug hos patienter med mild leversygdom eller abnorm alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller bilirubin ved *baseline*. Der er ikke kendskab til påvirkning af leverfunktionen ved brug af timolol i øjet.

Øjne

Før behandlingen påbegyndes, skal patienten oplyses om muligheden for prostaglandinanalog periorbitopati (PAP), eftersom dette har været observeret ved behandling med konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning. Øget brun irispigmentering er også observeret under behandling med konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning. Det er sandsynligt, at nogle af disse ændringer kan være permanente og kan medføre nedsat synsfelt og forskelle i øjnenes udseende, når kun det ene øje behandles (se pkt. 4.8).

Makulaødem, herunder cystoidt makulaødem er forekommet med konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning. Ganzed bør derfor anvendes med forsigtighed til afakiske patienter, pseudoafakiske patienter med rift i bageste linsekapsel eller patienter med kendt risiko for makulaødem (f.eks. intraokulær kirurgi, retinal veneokklusion, inflammatorisk øjensygdom og diabetisk retinopati).

Ganzed bør anvendes med forsigtighed til patienter med aktiv intraokulær inflammation (f.eks. uveitis), da inflammationen kan forværres.

Hud

Der er risiko for hårvækst i områder, hvor bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning gentagne gange kommer i kontakt med hudens overflade. Det er derfor vigtigt at applicere Ganzed som anvist og undgå, at det løber ned på kinden eller andre hudområder.

Andre tilstande

Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning enkeltdosis har ikke været undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjenlidelser, neovaskulær, inflammatorisk, lukketvinklet, kongenit eller snævervinklet glaukom.

Studier af bimatoprost 0,3 mg/l hos patienter med glaukom eller okulær hypertension har vist, at hyppigere eksponering af øjet for mere end 1 dosis bimatoprost daglig kan nedsætte den IOP- sænkende virkning. Patienter, der bruger Ganzed sammen med andre prostaglandinanaloger, bør monitoreres for ændringer i intraokulære tryk.

Patienter med overfølsomhed over for sølv i anamnesen bør ikke bruge dette produkt, da tildelte dråber kan indeholde spor af sølv.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med bimatoprost/timolol i fast kombinationsforhold. Der er potentiale for additiv virkning, som fører til hypotension og/eller markant bradykardi, når oftalmiske betablokkeropløsninger administreres samtidig med orale calciumantagonister, guanethidin, beta-adrenerge blokkere, parasympato­mimetika, antiarytmika (inklusive amiodaron) og digitalisglykosider.

Der er rapporteret om potenseret systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) under behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. kinidin, fluoxetin, paroxetin) i kombination med timolol.

Der er lejlighedsvist rapporteret om mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmiske betablokkere og adrenalin (epinefrin).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af bimatoprost/timolol i fast kombinationsforhold til gravide kvinder. Ganzed bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

*Bimatoprost*

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

*Timolol*

Epidemiologiske studier har ikke dokumenteret bivirkninger i form af misdannelser, men har påvist en risiko for intrauterin væksthæmning ved oral 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 Ganzed administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i løbet af de første levedage. I dyrestudier 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*

Betablokkere udskilles i human mælk. Ved de terapeutiske doser timolol i øjendråber er det imidlertid ikke sandsynligt, at der vil være tilstrækkelige mængder til stede i mælken til at fremkalde kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

*Bimatoprost*

Det vides ikke, om bimatoprost udskilles i human mælk, men stoffet udskilles i rottemælk. Det anbefales, at Ganzed ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Ganzed påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ligesom med enhver topisk 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**

Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning

*Resumé af sikkerhedsprofil*

Bivirkningerne, der er rapporteret i det kliniske studie med konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning, har været begrænset til de bivirkninger, der tidligere er rapporteret for enten konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning eller aktive indholdsstoffer bimatoprost eller timolol. Der er ikke observeret nye bivirkninger specifikt konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning i kliniske studier.

De fleste bivirkninger, der er rapporteret med konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning, var okulære og af lettere grad, og ingen var alvorlige. Ud fra et 12-ugers studie konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning administreret én gang daglig var den hyppigst indberettede bivirkning med konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning konjunktival hyperæmi (for det meste kun en antydning eller en let form, som anses for ikke-inflammatorisk) hos ca. 21 % af patienterne, og den førte til seponering hos 1,4 % af patienterne.

*Liste over bivirkninger i tabelform*

Tabel 1 viser de bivirkninger, der blev indberettet under kliniske studier med både konserveringsfrit og konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning (inden for hver hyppighed angives bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad) eller i perioden efter markedsføring.

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 | Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data |

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkning |
| *Immunsystemet* | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner, inklusive tegn eller symptomer på allergisk dermatitis, angioødem, øjenallergi |
| *Psykiske forstyrrelser* | Ikke kendt | Søvnløshed2, mareridt2 |
| *Nervesystemet* | Almindelig | Hovedpine, svimmelhed2 |
| Ikke kendt | Dysgeusi2 |
| *Øjne* | Meget almindelig | Konjunktival hyperæmi, prostaglandinanalog periorbitopati |
| Almindelig | Punktformet keratitis, corneaerosion2, brændende fornemmelse i øjet2, konjunktival irritation1, øjenpruritus, sviende fornemmelse i øjet2, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, tørre øjne, øjenlågserytem, øjensmerter, lysfølsomhed, øjenflåd2, synsforstyrrelser2, øjenlågspruritus, nedsat synsskarphed2, blefaritis2, øjenlågsødem, øjenirritation, øget lakrimation, vækst af øjenvipper |
| Ikke almindelig | Iritis2, konjunktivalt ødem2, øjenlågssmerter2, unormal følelse i øjet1, astenopi, trichiasis2, irishyperpigmentering2, øjenlågsretraktion2, mørkfarvning af øjenvipper1. |
| Ikke kendt | Cystoidt makulaødem2, hævelse af øjet, sløret syn2 |
| *Hjerte* | Ikke kendt | Bradykardi |
| *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, hirsutisme2, hyperpigmentering af hud (periokulær) |
|  | Ikke kendt | Alopeci2 |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Ikke kendt | Træthed |

1 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol, øjendråber, opløsning uden konservering

2 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol, øjendråber, opløsning med konservering

Ligesom andre oftalmiske lægemidler, der administreres topikalt, absorberes Ganzed (bimatoprost/timolol) i det systemiske kredsløb. Absorption af timolol kan forårsage samme uønskede virkninger som dem, der ses med systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmisk administration er lavere end ved systemisk administration. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

I tabel 2 nedenfor er angivet andre bivirkninger, som er forekommet i forbindelse med et af de aktive indholdsstoffer (bimatoprost eller timolol), og som muligvis også vil kunne forekomme med Ganzed:

**Tabel 2**

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkning |
| *Immunsystemet* | Systemiske allergiske reaktioner, herunderanafylaksi1 |
| *Metabolisme og ernæring* | Hypoglykæmi1 |
| *Psykiske forstyrrelser* | Depression1, hukommelsestab1, hallucination2 |
| *Nervesystemet* | Synkope1, cerebrovaskulært attak1, øget forekomst af tegn og symptomer på myasthenia gravis1, paræstesi1, cerebral iskæmi1 |
| *Øjne* | Nedsat følsomhed i cornea1, diplopi1, ptose1, koroidalløsning efter trabekulektomi (se pkt. 4.4)1, keratitis1, blefarospasme3, retinal blødning3, uveitis3 |
| *Hjerte* | Atrioventrikulært blok1, hjertestop1, arytmi1, hjertesvigt1, kongestivt hjertesvigt1, brystsmerter1, palpitationer1, ødem1 |
| *Vaskulære sygdomme* | Hypotension1, hypertension3, Raynauds syndrom1, kolde hænder og fødder1 |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Eksacerbation af astma3, eksacerbation af KOL3, hoste1 |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme1,3, diarré1, dyspepsi1, mundtørhed1, abdominalsmerter1, opkastning1 |
| *Hud og subkutane væv* | Psoriasiformt udslæt1 eller forværring af psoriasis1, hududslæt1 |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Myalgi1 |
| *Det reproduktive system og mammae* | Seksuel dysfunktion1, nedsat libido1 |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Asteni1,3 |
| *Undersøgelser* | Abnorme leverfunktionstests3 |

1 bivirkninger, der er set ved timolol enkeltdosisformulering

2 bivirkninger observeret med timolol

3 bivirkninger, der er set ved bimatoprost enkeltdosisformulering

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Bivirkninger indberettet med phosphatholdige øjendråber*

Hornhindeforkalkning i forbindelse med brugen af øjendråber, som indeholder phosphat er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos patienter med markant beskadigede hornhinder.

*Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)*

Prostaglandinanaloger inklusive Ganzed 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 Ganzed 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, opløsning 0,5 %. Efter 12 måneder var incidensen med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning 1,5 % (se pkt. 4.8 tabel 2), og den steg ikke ved behandling i 3 år.

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.meldenbivikning.dk

**4.9 Overdosering**

Det er ikke sandsynligt, at der vil forekomme lokal overdosering med Ganzed enkeltdosis, eller at dette vil være forbundet med toksicitet.

Bimatoprost

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

Timolol

Symptomer på systemisk overdosering af timolol omfatter: bradykardi, hypotension, bronkospasme, hovedpine, svimmelhed, kortåndethed og hjertestop. Et studie med patienter med nyresvigt viste, at timolol ikke fjernes hurtigt ved dialyse.

I tilfælde af overdosering gives symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica – beta-blokerende midler,

 ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Ganzed indeholder to aktive stoffer: bimatoprost og timolol. Disse to komponenter nedsætter forhøjet intraokulært tryk (IOP) gennem komplementære virkningsmekanismer, og den samlede virkning medfører en øget trykreduktion i forhold til hvert af stofferne givet som monoterapi.

Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning, er hurtigtvirkende.

Bimatoprost er et meget virksomt stof til sænkning af det intraokulære tryk. Det er et syntetisk prostamid, som i strukturen ligner prostaglandin F2a (PGF2a), og som ikke virker gennem nogen kendte prostaglandinreceptorer. Bimatoprost 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, består i 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 trykket i øjet ved at nedsætte kammervandsproduktionen. Den nøjagtige virkningsmekanisme er ikke helt afklaret, men beror sandsynligvis på hæmning af den øgede cAMP- syntese, som skyldes endogen beta-adrenerg stimulation.

Klinisk virkning

Et 12-ugers (dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe-) klinisk studie sammenlignede effekten og sikkerheden af konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning med konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning hos patienter med glaukom eller okulær hypertension. Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning opnåede ikke-inferiør IOP-sænkende effekt i forhold til konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning: Den øvre grænse af 95 %-konfidensintervallet for forskellen mellem de 2 behandlinger lå inden for den foruddefinerede margen på 1,5 mmHg på alle evaluerede tidspunkter (0, 2 og 8 timer) ved uge 12 (for den primære analyse) og også ved uge 2 og 6 for ændring fra *baseline* i det dårligste øjes IOP (det dårligste øjes IOP henviser til øjet med den højeste gennemsnitlige døgn-IOP ved *baseline*). Faktisk oversteg den øvre grænse af 95 %- konfidensintervallet ikke 0,14 mmHg ved uge 12.

Begge behandlingsgrupper viste statistisk og klinisk signifikante middelfald fra *baseline* i det dårligste øjes IOP på alle kontroltidspunkter gennem hele studiet (p < 0,001). Middelændringer fra *baseline* I det dårligste øjes IOP lå mellem -9,16 og -7,98 mmHg for konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning-gruppen og mellem -9,03 og -7,72 mmHg for konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning-gruppen over 12-ugers studiet.

Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning opnåede også samme IOP-sænkende effekt som konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning i det gennemsnitlige øjes og det dårligste øjes IOP på alle kontroltidspunkter ved uge 2, 6 og 12.

Baseret på studier med konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning er bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning IOP-sænkende virkning ikke ringere end virkningen af samtidig behandling med bimatoprost (en gang daglig) og timolol (to gange daglig).

Data fra den eksisterende litteratur om konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning tyder på, at aftendosering kan være mere effektivt til sænkning af IOP end morgendosering. Der skal dog tages hensyn til sandsynligheden for komplians, når enten morgen- eller aftendosering overvejes.

Pædiatrisk population

Konserveringsfrit bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lægemidlet bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning

Plasmakoncentrationer af bimatoprost og timolol blev bestemt i et crossover-studie med sammenligning af monoterapibehandling og konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning-behandling 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 studier af konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning 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 lav og uden 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, når det når frem til den systemiske cirkulation efter okulær administration. Bimatoprost gennemgår dernæst oxydering, N-deethylering og glucuronisering, hvorved der dannes en række forskellige metabolitter.

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

Egenskaber hos ældre mennesker

Efter 1 dosis a bimatoprost 0,3 mg/ml 2 gange om dagen var AUC 0-24t middelværdien af 0,0634 ng•time/ml bimatoprost hos ældre (forsøgspersoner over 65 år) signifikant højere end 0,0218 ng•time/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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Lægemidlet bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning

Studier af konserveringsholdige bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+5 mg/ml øjendråber, opløsning for okulær toksicitet efter gentagne doser viste ingen særlige risici for mennesker. De enkelte komponenters okulære og systemiske sikkerhedsprofil er veldokumenteret.

Bimatoprost

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet. Studier 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

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Dinatriumphosphatheptahydrat

Citronsyremonohydrat E330

Natriumhydroxid E524 og/eller saltsyre E507 (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet opbevares i højst 28 dage efter første åbning. Der kræves ingen særlige opbevaringsbetingelser. Øvrig brugsopbevaringstid og -betingel­ser er brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

3 ml opløsning i en hvid uigennemsigtig 5 ml LDPE-flaske og hvid Novelia-studs (HDPE og silikone) med en hvid HDPE-hætte.

Pakningsstørrelser: 1 eller 3 flasker med 3 ml opløsning i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Horus Pharma

22 Allée Camille Muffat

INEDI 5

06200 Nice

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 58567

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 9. maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. oktober 2024