

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bitifrin 0,3 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia ja 5 mg timololia (vastaten 6,83 mg timololimaleaattina).

Jokainen 5 ml:n pullo sisältää 3 ml liuosta.

Jokainen 11 ml:n pullo sisältää 9 ml liuosta

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen ml liuosta sisältää noin 0,95 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas, väritön liuos

pH: 6,8 - 7,6

osmolaliteetti: 270-320 mosmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annostus aikuisille (myös iäkkäille)

Suosittelu annos on yksi tippa Bitifrin kerran vuorokaudessa sairastuneeseen silmään (sairastuneisiin silmiin) joko aamulla tai illalla. Se on annettava samaan aikaan joka päivä.

Bimatoprostia/timololia koskevat olemassa olevat kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että ilta-annostelu saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannostelu. Aamu- tai ilta-annostelua harkittaessa on kuitenkin otettava huomioon, kuinka todennäköisesti lääkkeen annostusta noudatetaan (ks. kohta 5.1).

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavalla annoksella suunnitellusti. Annos saa olla enintään yksi tippa sairastuneeseen silmään (sairastuneisiin silmiin) päivittäin.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Bitifrin ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Siksi tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Bitifrin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ainoastaan silmäkäyttöön.

Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai suljetaan silmäluomet 2 minuutiksi, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti käytettävää silmälääkevalmistetta, kukin niistä on annettava vähintään 5 minuutin välein. Silmävoiteet on annettava viimeisenä.

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 eteis-kammiokatkos (ilman sydämentahdistinta). Ilmeinen sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muut paikallisesti käytettävät silmälääkkeet, Bitifrin-valmisteen vaikuttavat aineet (timololi/bimatoprosti) 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

Potilaat, joilla on sydän- ja verisuonitauteja (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetal'n angina pectoris ja sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat hypotensiohoitoa beetasalpaajilla, on arvioitava kriittisesti ja harkittava hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla. Sydän- ja verisuonitauteja sairastavia potilaita on tarkkailtava näiden sairauksien pahenemisen ja haittavaikutusten merkkien 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 taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vaikeat muodot).

Hengityselimet

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

Bitifrin-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti, 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.

Silmä

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava prostaglandiini-analogien aiheuttamasta periorbitopatiasta (PAP) sekä värikalvon pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprost-ihoidon 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).

Bimatoprostin ja timololin kiinteän yhdistelmänkäytön yhteydessä on raportoitu makulaödemaa, mukaan lukien kystoidinen makulaödeema. Siksi Bitifrin on käytettävä varoen afakiapotilailla, pseudofakiapotilailla, joilla on repeytynyt linssin takakapseli, tai potilailla, joilla on tunnettuja makulan turvotuksen riskitekijöitä (esim. silmänsisäiset leikkaukset, verkkokalvon laskimotukokset, silmän tulehdussairaudet ja diabeettinen retinopatia).

Bitifrin on käytettävä varoen potilailla, joilla on aktiivinen silmänsisäinen tulehdus (esim. uveiitti), koska tulehdus voi pahentua.

Iho

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

Muut olosuhteet

Bimatoprostia/timololia ei ole tutkittu potilailla, joilla on tulehduksellisia silmäsairauksia, uudissuoniglaukooma, tulehduksellinen glaukooma, sulkukulmaglaukooma, synnynnäinen 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 Bitifrin-valmistetta muiden prostaglandiini-analogien kanssa, on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

Potilaiden, joilla on aiemmin ollut kosketusyliherkkyyttä hopealle, ei tule käyttää tätä tuotetta, koska annosteltavat tipat saattavat sisältää jäämiä hopeasta.

Bitifrin ei sisällä säilöntäaineita, eikä sitä ole tutkittu piilolinsejä käyttävillä potilailla. Piilolinssit on poistettava ennen levittämistä, ja vähintään 15 minuutin odotusaika ennen niiden asettamista takaisin.

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 silmlääkkeiden ja adrenaliinin (epinefriinin) samanaikaisesta käytöstä johtuvaa mydriaasia on raportoitu ajoittain.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Bitifrin-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 riittävää kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla, emolle toksisilla annoksilla (ks. Kohta 5.3).

Timolol

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 Bitifrin-valmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntyneen tilaa on seurattava huolellisesti ensimmäisinä elinpäivinä. Timololia koskevista eläintutkimuksista 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 bimatoprost ihmisen rintamaitoon, mutta se erittyy imettävän rotan maitoon. Imettävien naisten ei pidä käyttää Bitifrin-valmistetta.

Hedelmällisyys

Ei ole tietoja Bitifrin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bitifrin-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Muiden silmälääkkeiden tavoin Bitifrin voi aiheuttaa tilapäistä näön sumentumista tippojen tiputtamisen jälkeen ja potilaan on ennen ajamista tai koneiden käyttöä odotettava näön selkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Bimatoprosti/timololi

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bitifrin-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset rajoittuivat jommankumman yksittäisen vaikuttavan aineen, bimatoprostin tai timololin, yhteydessä aikaisemmin raportoituun haittavaikutuksiin. Uusia, erityisesti Bitifrin-valmisteeseen liittyviä haittavaikutuksia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin bimatoprostia/timololia kerta-annoksena, raportoidut haittavaikutukset rajoittuivat niihin, jotka oli aiemmin raportoitu joko säilöntäainetta sisältävän bimatoprostin/timololin moniannosvalmisteen tai yksittäisten vaikuttavien aineiden bimatoprostin tai timololin osalta. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu uusia bimatoprost/timololi-kerta-annoksen säilöntäainetonta valmistetta koskevia haittavaikutuksia.

Suurin osa bimatoprost/timololi-säilöntäaineeton kerta-annosvalmisteella ilmoitetuista haittavaikutuksista oli silmään kohdistuvia, lieviä eikä yksikään niistä ollut vakava. 12 viikkoa kestäneen tutkimuksen perusteella yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli sidekalvon hyperemia (enimmäkseen vähäistä tai lievää ja sen uskotaan olevan luonteeltaan ei-tulehduksellinen) noin 2 prosentilla potilaista 1%:lla potilaista, ja se johti hoidon keskeyttämiseen 1.4%:lla potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukko 1 sisältää kaikkia Bitifrin-valmisteen valmistemuotoja (moni- ja kerta-annosvalmistetta) koskevista 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 | ≥1/10 |
| Yleinen | ≥1/100 to <1/10 |
| Melko harvinainen | ≥1/1 000 to <1/100 |
| Harvinainen | ≥1/10 000 to <1/1 000 |
| Hyvin harvinainen | <1/10 000 |
| Tuntematon | Saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin |

Taulukko 1

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|-------------------------------------|-------------------------|---|
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | Tuntematon | yliherkkyysoireet, mukaan lukien allergisen ihotulehduksen, angioedeeman ja silmäallergian oireet tai löydökset |
| <i>Psykiatriset häiriöt</i> | Tuntematon | unettomuus ² , painajainen ² |
| <i>Hermosto</i> | Yleinen | päänsärky |
| | Tuntematon | makuhäiriö ² , heitehuimaus |
| <i>Silmät</i> | Hyvin yleinen | sidekalvon hyperaemia, prostaglandiini-analogien periorbitopatia |
| | Yleinen | pistemäinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon eroosio ² , kirvely ² , sidekalvon ärsytys ¹ , silmien kutina, pistely ² , rikantunne, kuivat silmät, silmäluomen punoitus, silmäkipu, valoherkkyys, silmän räjähtäminen, 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, trikiaasi ² , värikkäisyys ² , silmäluomen vaon syveneminen, silmäluomien kutistuminen ² , silmäripsien värjäytyminen (tummuminen) ¹ |
| | Tuntematon | kystoidi makulaedeema ² , silmän turvotus, näön hämärtyminen ² , epämukavuuden tunne silmässä |
| <i>Sydän</i> | Tuntematon | bradykardia |
| <i>Verisuonisto</i> | Tuntematon | hypertensio |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja</i> | Yleinen | riniitti ² |

| | | |
|--|-------------------|--|
| <i>välikarsina</i> | Melko harvinainen | hengenhadistus |
| | Tuntematon | bronkospasmi (etupäässä potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus) ² , astma |
| <i>Ihon ja ihonalainen kudος</i> | Yleinen | silmäluomien pigmentaatio ² , hirsutismi ² , ihon hyperpigmentaatio (silman ympärillä) |
| | Tuntematon | alopesia, ihon värjäytyminen (silman ympärillä) |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Tuntematon | väsytys |

¹haittavaikutuksia havaittu vain bimatoprostin/timololin kanssa säilöntäaineeton formulaatio

²haittavaikutuksia havaittu vain bimatoprostin/timololin kanssa säilöntäainetta (bentsalkoniumkloridia) sisältävä valmiste

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Prostaglandiiniinialoginen periorbitopatia (PAP)

Prostaglandiiniinialogit, mukaan lukien Bitifrin, voivat aiheuttaa periorbitaalisia lipodystrofisia muutoksia, jotka voivat johtaa silmäluomen sulcusin syvenemiseen, ptoosiin, enoftalmoosiin, silmäluomen vetäytymiseen, dermatokalaasin involuutioon ja inferioriseen skleraaliseseen show'hun. Muutokset ovat tyypillisesti lieviä, ne voivat ilmaantua jo kuukauden kuluttua Bitifrin-hoidon aloittamisesta, ja ne voivat aiheuttaa näkökentän heikkenemistä jopa ilman potilaan tunnistamista. PAP liittyy myös silmänympärysihon hyperpigmentaatioon tai värimuutokseen ja hypertrichoosiin. Kaikkien muutosten on todettu olevan osittain tai kokonaan palautuvia, kun hoito lopetetaan tai siirrytään vaihtoehtoisiin hoitoihin.

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 iiriksen naeviiniin eikä pisamiiniin. 12 kuukauden bimatoprost/timololi-fix-yhdistelmähoidon jälkeen iiriksen pigmentaation esiintyvyys oli 0,2 %. 12 kuukauden hoidon jälkeen pelkillä bimatoprost 0,3 mg/ml silmätipoilla esiintyvyys oli 1,5 % eikä se lisääntynyt 3 vuoden hoidon jälkeen.

Kuten muutkin paikallisesti annosteltavat silmälääkkeet, bimatoprosti/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 GANFORT-valmisteeseen käytön yhteydessä:

Taulukko 2

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|--|---|
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | systemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaksi ¹ |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i> | hypoglykemia ¹ |
| <i>Psykiatriset häiriöt</i> | masennus ¹ , muistinmenetys ¹ , hallusinaatiot ¹ |
| <i>Hermosto</i> | synkopee ¹ , aivoverisuonitapahtuma ¹ , myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen ¹ , parestesia ¹ , aivoverenkiertohäiriö ¹ |
| <i>Silmät</i> | sarveiskalvon herkkyuden 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 , dyspepsia ¹ , suun kuivuminen ¹ , vatsakipu ¹ , oksentelu ¹ |
| <i>Ihon ja ihonalainen kudος</i> | psoriaasin kaltainen ihottuma ¹ 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

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilailla, joilla on merkittäviä sarveiskalvon vaurioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bimatoprostin/timololin paikallinen yliannostus tai siihen liittyvä toksisuus on epätodennäköistä.

Bimatoprosti

Jos bimatoprostia/timololia niellään vahingossa, seuraavat tiedot voivat olla hyödyllisiä: kahden viikon ajan suun kautta otetuissa hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa bimatoprostin annokset 100 mg/kg/vrk eivät aiheuttaneet myrkyllisyyttä; tämä vastaa 8,1 ja 16,2 mg/kg:n ihmisekvivalenttiansiosta. Tämä mg/m² -annos on vähintään 70-kertainen verrattuna yhden [keksinnön nimi]-pullon tahattomaan annokseen 10 kg painavalle lapselle.

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: silmätautien lääkkeet, beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Bitifrin-valmisteessa 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. Bitifrin-valmisteen vaikutus alkaa nopeasti.

Bimatoprost on voimakas silmänpainetta alentava vaikuttava aine. Se on synteettinen prostamidi, joka on rakenteellisesti sukua prostaglandiini F_{2α}:lle (PGF_{2α}) ja joka ei vaikuta minkään tunnetun prostaglandiinireseptorin kautta. Bimatoprost jäljittelee valikoivasti hiljattain löydettyjen biosyntetisoitujen aineiden eli prostamidien vaikutuksia. Prostaamidireseptoria ei kuitenkaan ole vielä tunnistettu rakenteellisesti. Bimatoprostin vaikutusmekanismi, joka alentaa silmänpainetta ihmisellä, on trabekkelikudoksen kautta tapahtuvan kammionesteen poistumisen lisääminen sekä uveoskleraalisien 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.

Kliiniset teho ja turvallisuus

12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (kaksoispeitteinen, satunnaistettu, rinnakkaisryhmätutkimus) verrattiin bimatoprostin/timololin tehoa ja turvallisuutta kerta-annoksina säilöntäaineeton formulaatio bimatoprost/timololi moniannosvalmisteeseen jossa on säilöntäaine (bentsalkoniumkloridi) glaukoomaa tai silmänpainetautia sairastavilla potilailla. Bimatoprost/timololi kerta-annos säilöntäaineeton formulaatio saavutettiin ei-erinferiorinen IOP:tä alentava teho verrattuna bimatoprost/timololi moniannosvalmisteeseen, jossa oli säilöntäainetta (bentsalkoniumkloridi): hoitojen välisen eron 95 %:n CI:n yläraja oli ennalta määritellyn 1. rajan sisällä.5 mmHg:n marginaalin sisällä jokaisessa arvioitavassa ajankohdassa (tunnit 0, 2 ja 8) viikolla 12 (ensisijaisessa analyysissä) ja myös viikoilla 2 ja 6 keskimääräisen huonomman silmän IOP:n muutoksen osalta lähtötilanteesta (huonommalla silmän IOP:lla tarkoitetaan silmää, jonka keskimääräinen päiväkohtainen IOP oli korkeampi lähtötilanteessa). Itse asiassa 95 %:n CI:n yläraja ei ylittänyt 0,14 mmHg viikolla 12.

Molemmissa hoitoryhmissä silmänpaineen keskimääräinen lasku oli tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevää lähtötilanteesta kaikissa seuranta-ajankohdissa koko tutkimuksen ajan ($p < 0,001$). Keskimääräiset muutokset lähtötilanteen huonommasta silmän IOP-arvosta vaihtelivat -9,16 ja -7,98 mmHg välillä bimatoprosti/timololi-kerta-annoksella säilöntäaineeton formulaatio ryhmässä ja -9,03 - -7,72 mmHg bimatoprost/timololi moniannoksisen säilöntäainetta sisältävän valmisteen ryhmässä 12 viikon tutkimuksen aikana.

Bimatoprost/timololi kerta-annoksina säilöntäaineeton formulaatio saavutettiin myös vastaava silmänpainetta alentava teho kuin bimatoprost/timololi moniannoksisella formulaatiolla jossa on säilöntäainetta keskimääräisen silmän ja huonomman silmän IOP:n suhteen kulla kin seuranta-ajankohdalla viikoilla 2, 6 ja 12.

Perustuu bimatoprosti/timololi moniannosvalmistetta koskeviin tutkimuksiin säilöntäaineen kanssabitoprostin/timololin silmänpainetta alentava vaikutus ei ole huonompi kuin bimatoprostin (kerran vuorokaudessa) ja timololin (kahdesti vuorokaudessa) lisähoidolla saavutettu vaikutus.

Olemassa olevat kirjallisuustiedot bimatoprosti/timololi moniannosvalmistesteesta, jossa on säilöntäaine, viittaavat siihen, että ilta-annostelu saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannostelu. Aamu- tai ilta-annostelua harkittaessa on kuitenkin otettava huomioon, miten todennäköisesti lääkkeen annostelua noudatetaan.

Pediatrinen väestö

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

5.2 Farmakokineetiikka

Bimatoprost/timololi-lääkevalmiste

Plasman bimatoprosti- ja timololipitoisuudet määritettiin ristikkäistutkimuksessa, jossa verrattiin monoterapiahoitoja bimatoprostin/timololin moniannosvalmisteseen säilöntäaineella terveillä koehenkilöillä. Yksittäisten aineosien systeeminen imeytyminen oli mitätöntä, eikä siihen vaikuttanut samanaikainen anto yhdessä lääkemuodossa.

Kahdessa 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa bimatoprost/timololi moniannosmuodostelmalla säilöntäaineella joissa mitattiin systeemistä imeytymistä, ei havaittu kummankaan yksittäisen komponentin 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 vakaa tilan 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 annetusta lääkkeestä 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 pitkäaikaisemmassakaan käytössä, ja sen turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä iäkkäillä että nuorilla.

Timololi

Kun kaihielikkäuspotilaille annosteltiin silmään 0,5-prosenttista 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 paljонkaan plasman proteiineihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bimatoprosti/timololi-lääkevalmiste

Toistetun annoksen silmätoksisuustutkimukset bimatoprost/timololi moniannosvalmisteella, jossa on säilöntäaine, eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille. Lääkkeen yksittäisten aineiden silmään ja koko elimistöön liittyvät turvallisuusprofiilit on selvitetty hyvin.

Bimatoprosti

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta 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. Syynä 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

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Sitruunahappo, makeutusaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi tai suolahappo, laimennettu (pH:n säätöä varten)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta
Hävitä 90 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.

Tuotteen säilytysolosuhteet pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.4.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen alle 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Valkoinen LDPE-pullo (joka sisältää 3 ml ja 9 ml liuosta), jossa on moniannoksinen HDPE-tiputin ja HDPE-kierrekorkki, missä on peukaloinnin paljastava mekanismi sekä kartonkipakkaus.

Pakkauskoot:

1 pullo 3 ml

1 pullo 9 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei saa saattaa markkinoille.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisiä vaatimuksia hävittämiselle.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Puola

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39547

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.07.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bitifrin 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost och 5 mg timolol (som 6,83 mg timololmaleat).

Varje 5 ml-flaska innehåller 3 ml lösning.

Varje 11 ml flaska innehåller 9 ml lösning.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml lösning innehåller cirka 0,95 mg fosfater.

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, färglös lösning

pH: 6.8 till 7.6

osmolalitet: 270 till 320 mosmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av intraokulärt tryck hos vuxna patienter med glaukom med öppen kammarvinkel eller okulär hypertension, som inte svarar tillräckligt på topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dosering för vuxna (inklusive äldre)

Den rekommenderade dosen är en droppe Bitifrin i det eller de drabbade ögonen en gång dagligen, administrerad antingen på morgonen eller kvällen. Den ska administreras vid samma tidpunkt varje dag.

Befintliga litteraturdata för bimatoprost/timolol tyder på att kvällsdosering kan vara effektivare när det gäller att sänka IOP än morgondosering. Man bör dock ta hänsyn till sannolikheten för följsamhet när man överväger antingen morgon- eller kvällsdosering (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).

Njur- och leverfunktion

Bitifrin har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Därför bör försiktighet iaktas vid behandling av sådana patienter.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Bitifrin hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga uppgifter finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för okulär användning.

Vid användning av nasolakrimal ocklusion eller stängning av ögonlocken i 2 minuter minskar den systemiska absorptionen. Detta kan resultera i en minskning av systemiska biverkningar och en ökning av den lokala aktiviteten.

Om mer än ett aktuellt oftalmiskt läkemedel används ska varje läkemedel administreras med minst 5 minuters mellanrum. Ögonsalvor ska administreras sist.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Reaktiv luftvägssjukdom inklusive bronkiastma eller tiggare bronkiastma, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.

Sinusbradykardi, sjuk sinusknuta, sinoatriellt block, andra eller tredje gradens atrioventrikulärt block, som inte kontrolleras med pacemaker. Öppen hjärtsvikt, kardiogen chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom andra lokalt applicerade ögonläkemedel kan de aktiva substanserna (bimatoprost/timolol) i Bitifrin absorberas systemiskt. Ingen ökning av den systemiska absorptionen av de enskilda aktiva substanserna har 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.

Hjärtsjukdomar

Patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärslssjukdom, Prinzmetals angina pectoris och hjärtsvikt) och som får hypotensionsbehandling med betablockerare ska kritiskt bedömas och behandling med andra aktiva substanser ska övervägas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas för tecken på försämring av dessa sjukdomar och på biverkningar.

På grund av den negativa effekten på konduktionstiden ska betablockerare endast med försiktighet ges till patienter med förstegradigt hjärtblock.

Kärkrubbningar

Patienter med allvarliga perifera cirkulationsstörningar/störningar (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) ska behandlas med försiktighet.

Respiratoriska rubbningar

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

Bitifrin ska 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 läkemedel bör administreras med försiktighet till patienter som drabbas av spontan hypoglykemi eller till patienter med labil diabetes eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Korneasjukdomar

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

Andra betablockerare medel

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockerare kan potentiellas när timolol ges till patienter som redan får ett systemiskt betablockerande medel. Svaret hos dessa patienter bör observeras noga. Användning av två topiska beta-adrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Anafylaktiska reaktioner

Vid behandling med betablockerare kan patienter som tidigare uppvisat atopi eller allvarliga anafylaktiska reaktioner på en mängd allergener reagera mer kraftigt på upprepad exponering för sådana allergener och svara dåligt på den normala adrenalindos som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Koroidaavvossning

Koroidaavvossning har rapporterats vid administrering av behandling med kammarundertryckande medel (t.ex. timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Anestesi vid kirurgiska ingrepp

Betablockerande oftalmologiska preparat kan blockera systemiska beta-agonist-effekter, t.ex. av adrenalin. Anestesiologen bör informeras om att patienten får timolol.

Effekter på leverfunktion

Bimatoprost hade ingen oönskad effekt på leverfunktionen sett över 24 månader hos patienter med tidigare lätt nedsatt leverfunktion eller onormala ALAT-, ASAT- och/eller bilirubinvärden vid baslinjen. Okulärt administrerat timolol har inga kända oönskade effekter på leverfunktionen.

Okulära effekter

Innan behandlingen inleds ska patienterna informeras om möjligheten till prostaglandinanaloga periorbitopati (PAP) och ökad brun irispigmentering eftersom dessa har observerats under behandling med bimatoprost och bimatoprost/timolol. Ökad irispigmentering är sannolikt permanent och kan leda till försämrat synfält och skillnader i utseende mellan ögonen om endast ett öga behandlas (se avsnitt 4.8).

Makulaödem, inklusive cystoidt makulaödem har rapporterats med den fasta kombinationen bimatoprost/timolol. Därför ska Bitifrin användas med försiktighet hos apatiska patienter, hos pseudofaktiska patienter med en söndersliten bakre linskapsel eller hos patienter med kända riskfaktorer för makulaödem (t.ex. intraokulär kirurgi, retinala veneokklusioner, okulär inflammatorisk sjukdom och diabetesretinopati).

Bitifrin ska användas med försiktighet hos patienter med aktiv intraokulär inflammation (t.ex. uveit) eftersom inflammationen kan förvärras.

Hud

Det finns en risk för hårväxt på områden där Bitifrin-lösningen upprepade gånger kommer i kontakt

med huden. Det är därför viktigt att applicera Bitifrin enligt instruktionerna och undvika att den rinner på kinden eller andra hudområden.

Övriga tillstånd

Bimatoprost/timolol har inte studerats hos patienter med inflammatoriska okulära tillstånd, neovaskulära, inflammatoriska, vinkelstängande, medfödda eller trångvinkelglaukom.

I studier av bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulär hypertension har det visats att mer frekvent exponering av ögat för mer än 1 dos bimatoprost dagligen kan minska den IOP-sänkande effekten. Patienter som använder Bitifrin tillsammans med andra prostaglandinanaloger ska övervakas med avseende på förändringar av deras intraokulära tryck.

Patienter med en historia av kontaktöverkänslighet mot silver bör inte använda denna produkt eftersom dispenserade droppar kan innehålla spår av silver.

Bitifrin är fri från konserveringsmedel och har inte studerats hos patienter som bär kontaktlinser. Kontaktlinser ska tas bort före applicering, med minst 15 minuters väntan innan de sätts in igen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med den fasta kombinationen bimatoprost/timolol.

Det finns en potential för additiva effekter som resulterar i hypotension och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk betablockerarlösning administreras samtidigt med orala kalciumkanalblockerare, guanetin, beta-adrenerga blockerare, parasymphomimetika, antiarytmika (inklusive amiodaron) och digitalisglykosider.

Potentierad systemisk betablockad (t.ex. minskad 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 ibland.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av den fasta kombinationen bimatoprost/timolol hos gravida kvinnor. Bitifrin ska inte användas under graviditet om det inte är uppenbart nödvändigt. För att minska 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 Bitifrin 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 utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att tillräckliga mängder skulle finnas i bröstmjolk för att ge kliniska symtom på betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Bimatoprost

Det är inte känt om bimatoprost utsöndras i mänsklig bröstmjolk men det utsöndras i mjölken hos en lakterande råtta. Bitifrin ska inte användas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av Bitifrin på mänsklig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bitifrin 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

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De biverkningar som rapporterades i den kliniska studien med användning av bimatoprost/timolol i singeldos var begränsade till dem som tidigare rapporterats för antingen bimatoprost/timolol i flerdosformulering med konserveringsmedel eller för de enskilda aktiva substanserna bimatoprost eller timolol. Inga nya biverkningar som är specifika för bimatoprost/timolol enkeldosformuleringen utan konserveringsmedel har observerats i kliniska studier.

Majoriteten av de biverkningar som rapporterats med bimatoprost/timolol enkeldos konserveringsmedelfri formulering var okulära, milda i allvarlighetsgrad och ingen var allvarlig. Baserat på en 12-veckorsstudie var den vanligaste rapporterade biverkningen konjunktival hyperaemi (oftast spår till mild och tros vara av icke-inflammatorisk karaktär) hos cirka 21 % av patienterna och ledde till avbrott hos 1,4 % av patienterna.

Tabellförteckning över biverkningar

I tabell 1 presenteras de biverkningar som rapporterades under kliniska studier av både bimatoprost/timolol i singeldos utan konserveringsmedel och bimatoprost/timolol i flerdosform med konserveringsmedel (inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad) eller under perioden efter marknadsföringen.

Frekvensen av möjliga biverkningar som anges nedan definieras med hjälp av följande konvention:

| | |
|---------------------|--|
| Mycket vanliga | $\geq 1/10$ |
| Vanliga | $\geq 1/100$ to $< 1/10$ |
| Mindre vanliga | $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ |
| Sällsynta | $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ |
| Mycket sällsynta | $< 1/10,000$ |
| Ingen känd frekvens | Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data. |

Tabell 1

| Organsystemklass | Frekvens | Biverkning |
|--|---------------------|---|
| <i>Immunsystemet</i> | Ingen känd frekvens | överkänslighetsreaktioner 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 ² |
| | Ingen känd frekvens | smakrubbingar ² , yrsel |
| <i>Ögon</i> | Mycket vanliga | konjunktival hyperaemi, prostaglandinanalogs periorbitopati |
| | Vanliga | punktat keratit, korneal erosion ² , brännande känsla ² , konjunktival irritation ¹ , ögonklåda, stickande känsla i ögat ² , främmande kroppkänsla, torra ögon, erytem i ögonlocket, ögonsmärta, fotofobi, ögonutflöde ² , synstörning ² , ögonlockspruritus, försämrad synskärpa ² , blefarit ² , ögonlocksödem, ögonirritation, ökad tårbildning, tillväxt av ögonfransar |
| | Mindre vanliga | iriti ² , konjunktivalt ödem ² , ögonlockssmärta ² , onormal känsla i ögat ¹ , astenopi, trichiasis ² , hyperpigmentering av iris ² , djupare ögonlocksåra, ögonlocksretraktion ² , missfärgning av ögonfransar (mörkare färg) ¹ |
| | Ingen känd frekvens | cystoid makulaödem ² , ögonsvullnad, dimsyn ² , obehag i ögat |
| <i>Hjärtat</i> | Ingen känd frekvens | bradykardi |
| <i>Blodkärl</i> | Ingen känd frekvens | hypertoni |
| <i>Andningsvägar bröstorg och mediastinum</i> | Vanliga | rinit ² |
| | Vanliga | dyspné |
| | Ingen känd frekvens | bronkospasm (huvudsakligen hos patienter med underliggande sjukdom) ² , astma |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | Vanliga | ögonlockspigmentering ² , hirsutism ² , hudhyperpigmentering (periokulärt) |
| | Ingen känd frekvens | alopeci ² , missfärgning av huden (periokulärt) |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i> | Ingen känd frekvens | trötthet |

¹biverkningar har endast observerats med bimatoprost/timolol utan konserveringsmedel

²biverkningar som endast observerats med bimatoprost/timolol formulering med konserveringsmedel (bensalkoniumklorid)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Prostaglandinanalogue periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger inklusive Bitifrin kan inducera periorbitala lipodystrofiska förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlockssulcus, ptos, enoftalmos, ögonlockstraktion, involution av dermatokalas och inferior scleral show. Förändringarna är vanligtvis milda, kan uppträda så tidigt som en månad efter inledd behandling med Bitifrin och kan orsaka försämrat synfält även i avsaknad av patientkänedom. PAP är också förknippat med periokulär hudhyperpigmentering eller missfärgning och hypertrikos. Alla förändringar har noterats vara delvis eller helt reversibla vid utsättning eller byte till alternativa behandlingar.

Hyperpigmentering av iris

Ökad irispigmentering är sannolikt permanent. Pigmentförändringen beror på ett ökat melaninnehåll i melanocyterna snarare än på en ökning av antalet melanocyter. De långsiktiga effekterna av ökad irispigmentering är inte kända. Färgförändringar i iris som ses vid oftalmisk administrering av bimatoprost kan inte vara märkbara på flera månader till flera år. Typiskt är att den bruna pigmenteringen runt pupillen sprider sig koncentriskt mot irisens periferi och att hela iris eller delar av iris blir mer brunaktig. Varken naevi eller fräknar i iris verkar påverkas av behandlingen. Efter 12 månaders behandling med den fasta kombinationen bimatoprost/timolol var förekomsten av irispigmentering 0,2 %. Efter 12 månaders behandling med enbart bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar var incidensen 1,5 % och ökade inte efter 3 års behandling.

Liksom andra topiskt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas bimatoprost/timolol i den systemiska cirkulationen. Absorption av timolol kan orsaka liknande oönskade effekter som ses med systemiska betablockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än vid systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Ytterligare biverkningar som har setts med någon av de aktiva substanserna (bimatoprost eller timolol), och som potentiellt kan förekomma även med bimatoprost/timolol, anges nedan i tabell 2:

Tabell 2

| Organsystemklass | Biverkningar |
|---|---|
| <i>Immunsystemet</i> | systemiska allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi ¹ |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | hypoglykemi ¹ |
| <i>Psykiatriska störningar</i> | depression ¹ , minnesförlust ¹ , hallucination ¹ |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | synkope ¹ , cerebrovaskulär 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 , kongestiv hjärtsvikt ¹ , bröstsmärtor ¹ , hjärtklappning ¹ , ödem ¹ |
| <i>Blodkärl</i> | hypotoni ¹ , Raynauds fenomen ¹ , kalla händer och fötter ¹ |
| <i>Andningsvägar bröstorg och mediastinum</i> | förvärrad astma ² , förvärrad KOL ² , hosta ¹ |

| | |
|---|---|
| <i>Magtarmkanalen</i> | illamående ^{1,2} , diarré ¹ , dyspepsi ¹ , muntorrhet ¹ , smärta i buken ¹ , kräkningar ¹ |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | Psoriasisliknande hudutslag ¹ eller försämring av psoriasis ¹ , hudutslag ¹ |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | myalgi ¹ |
| <i>Reproduktionssystem- och bröstkörtel</i> | sexuell dysfunktion ¹ , nedsatt libido ¹ |
| <i>Allmänna störningar och/eller symptom vid administreringsstället</i> | astheni ^{1,2} |
| <i>Undersökningar</i> | onormala leverfunktionstester (LFT) ² |

¹ biverkningar som observerats med timolol

² biverkningar som observerats med bimatoprost

Biverkningar som rapporterats för ögondroppar som innehåller fosfat

Förkalkning av hornhinnan i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfat har i mycket sällsynta fall rapporterats hos ett antal patienter med signifikant skadade hornhinnor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det möjliggör fortsatt övervakning av läkemedlets nytta-/riskbalans. Sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det är inte troligt att en topisk överdosering med bimatoprost/timolol inträffar eller är förknippad med toxicitet.

Bimatoprost

Om bimatoprost/timolol oavsiktligt intas kan följande information vara användbar: I tvåveckors studier med orala studier på möss och råttor gav doser av bimatoprost upp till 100 mg/kg/dag inte upphov till någon toxicitet; detta motsvarar en humanekvivalent dos på 8,1 respektive 16,2 mg/kg. Denna dos uttryckt i mg/m² är minst 70 - gånger högre än den oavsiktliga dosen av en flaska Bitifrin till ett barn på 10 kg.

Timolol

Symtom på systemisk överdosering av timolol omfattar: bradykardi, hypotoni, bronkospasm, huvudvärk, yrsel, andfåddhet och hjärtstillestånd. En studie av patienter med njursvikt visade att timolol inte dialyserade lätt.

Om överdosering inträffar bör behandlingen vara symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: oftalmologiska, betablockande medel, ATC kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Bitifrin består av två aktiva substanser: bimatoprost och timolol. Dessa två komponenter minskar förhöjt intraokulärt tryck (IOP) genom kompletterande verkningsmekanismer och den kombinerade

effekten resulterar i ytterligare IOP-sänkning jämfört med om en av substanserna administreras ensam. Bimatoprost/timolol har en snabb verkan.

Bimatoprost är en potent okulär hypotensiv aktiv substans. Det är en syntetisk prostamid, strukturellt besläktad med prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) som inte verkar genom några kända prostaglandinreceptorer. Bimatoprost efterliknar selektivt effekterna av nyupptäckta biosyntetiserade ämnen som kallas prostamider. Prostamidreceptorn har dock ännu inte identifierats strukturellt. Den verkningsmekanism genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människa är att öka utflödet av kammarvatten genom trabekelverket och förbättra det uveosklerala utflödet.

Timolol är ett icke-selektivt beta-1- och beta-2-receptorblockerande medel som inte har någon signifikant egen sympatomimetisk, direkt myokarddepressiv eller lokalanestetisk (membranstabiliserande) effekt. Timolol sänker det intraokulära trycket genom att reducera produktionen av kammarvatten. Den exakta verkningsmekanismen är inte klarlagd, men hämning av den ökade cykliska AMP-syntesen orsakad av endogen beta-adrenerg stimulering är sannolik.

Kliniska effekter

I en 12 veckors klinisk studie (dubbelmaskerad, randomiserad, parallellgrupp) jämfördes effekten och säkerheten av bimatoprost/timolol i konserveringsmedelsfri enkeldosformulering med bimatoprost/timolol flerdosformulering med konserveringsmedel (bensalkoniumklorid) hos patienter med glaukom eller okulär hypertension. Bimatoprost/timolol i en dos utan konserveringsmedel uppnådde en icke-sämre IOP-sänkande effekt än bimatoprost/timolol i flerdosformulering med konserveringsmedel (bensalkoniumklorid): den övre gränsen för 95 % KI för skillnaden mellan behandlingarna låg inom den fördefinierade 1.5 mm Hg-marginal vid varje utvärderad tidpunkt (timmarna 0, 2 och 8) vid vecka 12 (för den primära analysen), och även vid veckorna 2 och 6, för genomsnittlig förändring av IOP i det sämre ögat från baslinjen (IOP i det sämre ögat avser det öga med högre genomsnittligt dygns IOP vid baslinjen). Faktum är att den övre gränsen för 95 % KI inte översteg 0,14 mm Hg vid vecka 12.

Båda behandlingsgrupperna uppvisade statistiskt och kliniskt signifikanta genomsnittliga minskningar från baslinjen av IOP i det sämre ögat vid alla uppföljningstidpunkter under hela studien ($p < 0,001$). De genomsnittliga förändringarna från baslinjen av värre ögats IOP varierade från -9,16 till -7,98 mm Hg för bimatoprost/timolol i singeldos utan konserveringsmedel i formuleringsgruppen och från -9,03 till -7,72 mm Hg för bimatoprost/timolol i flerdosformulering med konserveringsmedel i gruppen under hela 12-veckorsstudien.

Bimatoprost/timolol i en dos konserveringsmedelsfri formulering uppnådde också likvärdig IOP-sänkande effekt som bimatoprost/timolol flerdosformulering med konserveringsmedel i genomsnittligt öga och sämre ögats IOP vid varje uppföljningstidpunkt vid veckorna 2, 6 och 12.

Baserat på studier av bimatoprost/timolol flerdosformulering med konserveringsmedel är den IOP-sänkande effekten av bimatoprost/timolol inte sämre än den som uppnås genom tilläggsbehandling med bimatoprost (en gång dagligen) och timolol (två gånger dagligen).

Befintliga litteraturdata för bimatoprost/timolol flerdosformulering med konserveringsmedel tyder på att kvälldosering kan vara effektivare när det gäller att sänka IOP än morgondosering. Man bör dock ta hänsyn till sannolikheten för följsamhet när man överväger antingen morgon- eller kvälldosering.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bimatoprost/timolol läkemedel

Plasmakoncentrationerna av bimatoprost och timolol bestämdes i en crossover-studie som jämförde

monoterapibehandlingar med bimatoprost/timolol flerdosformulering med konserveringsmedel hos friska försökspersoner. Den systemiska absorptionen av de enskilda komponenterna var minimal och påverkades inte av samadministrering i en enda formulering.

I två 12-månadersstudier av bimatoprost/timolol flerdosformulering med konserveringsmedel där den systemiska absorptionen mättes, observerades ingen ackumulering av någon av de enskilda komponenterna.

Bimatoprost

Bimatoprost penetrerar human cornea och sclera väl in vitro. Efter okulär administrering är den systemiska exponeringen av bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering över tid. Efter en gång daglig okulär administrering av en droppe 0,03 % bimatoprost till båda ögonen i två veckor, nådde blodkoncentrationerna sin topp inom 10 minuter efter dosering och sjönk till under den nedre detektionsgränsen (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena för C_{max} och AUC 0-24 timmar var likartade dag 7 och 14 med cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng-hr/ml, vilket tyder på att en stabil läkemedelskoncentration uppnåddes under den första veckan av okulär dosering.

Bimatoprost distribueras måttligt i kroppsvävnader och den systemiska distributionsvolymen hos människor vid steady-state var 0,67 l/kg. I mänskligt blod finns bimatoprost huvudsakligen i plasma. Plasmaproteinbindningen av bimatoprost är cirka 88 %.

Bimatoprost är den viktigaste cirkulerande arten i blodet när det når den systemiska cirkulationen efter okulär dosering. Bimatoprost genomgår sedan oxidation, N-deetylering och glukuronidering för att bilda en mängd olika metaboliter.

Bimatoprost elimineras främst genom renal utsöndring, upp till 67 % av en intravenös dos som administrerades till friska frivilliga utsöndrades i urinen, 25 % av dosen utsöndrades via faeces. Eliminationshalveringstiden, bestämd efter intravenös administrering, var cirka 45 minuter, det totala blodclearancevärdet var 1,5 l/h/kg.

Karakteristik hos äldre personer

Efter två gånger daglig dosering av bimatoprost 0,3 mg/ml var medelvärdet av AUC 0-24 timmar 0,0634 ng-hr/ml bimatoprost hos äldre (personer 65 år eller äldre) signifikant högre än 0,0218 ng-hr/ml hos unga friska vuxna. Detta resultat är dock inte kliniskt relevant eftersom den systemiska exponeringen för både äldre och unga försökspersoner förblev mycket låg från okulär dosering. Det fanns ingen ackumulering av bimatoprost i blodet över tid och säkerhetsprofilen var likartad hos äldre och unga patienter.

Timolol

Efter okulär administrering av en 0,5 % ögondroppslösning till människor som genomgick kataraktkirurgi var den högsta timololkoncentrationen 898 ng/ml i kammarevattnet en timme efter doseringen. En del av dosen absorberas systemiskt där den metaboliseras i stor utsträckning i levern. Halveringstiden för timolol i plasma är cirka 4 till 6 timmar. Timolol metaboliseras delvis av levern och timolol och dess metaboliter utsöndras via njurarna. Timolol binds inte i stor utsträckning till plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bimatoprost/timolol läkemedel

Studier av okulär toxicitet vid upprepad dosering av bimatoprost/timolol i flerdosformulering med konserveringsmedel visade ingen särskild fara för människor. Den okulära och systemiska säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna är väl etablerad.

Bimatoprost

Icke-kliniska data visar ingen särskild fara för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogen potential. Studier på gnagare gav upphov till artspecifik abort vid systemiska exponeringsnivåer som var 33- till 97 gånger högre än vad som uppnås hos människor efter okulär administrering.

Apor som fick okulära bimatoprostkoncentrationer på $\geq 0,03$ % dagligen i 1 år hade en ökning av irispigmenteringen och reversibla dosrelaterade periokulära effekter som kännetecknades av en framträdande övre och/eller nedre sulcus och breddning av palpebralsprickan. Den ökade irispigmenteringen verkar orsakas av ökad stimulering av melaninproduktionen i melanocyter och inte av en ökning av antalet melanocyter. Inga funktionella eller mikroskopiska förändringar relaterade till de periokulära effekterna har observerats, och verkningsmekanismen för de periokulära förändringarna är okänd.

Timolol

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdodekahydrat
Citronsyramonohydrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid eller saltsyra, utspädd (för pH-justering).
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Före öppnandet: 2 år
Kassera 90 dagar efter första öppnandet av flaskan.

För förvaringsförhållanden för produkten efter första öppnandet av flaskan, se avsnitt 6.4.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.
Efter första öppnandet av flaskan förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit LDPE-flaska (innehållande 3 ml respektive 9 ml lösning) med flerdosig HDPE-droppinsats och manipulerings säkert HDPE-skruvlock samt kartonglåda.

Förpackningsstorlekar:

1 flaska med 3 ml

1 flaska med 9 ml
Alla förpackningsstorlekar får inte saluföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39547

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.07.2022