

 7. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bimatoprost/Timolol "Zentiva", øjendråber, opløsning (Orifarm)**

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

31785

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bimatoprost/Timolol "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 0,05 mg benzalkoniumchlorid.

Hver ml opløsning indeholder 0,95 mg phosphat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af det intraokulære tryk (IOT) 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)*

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

Data fra den eksisterende litteratur om produkter indeholdende bimatoprost/timolol tyder på, at aftendosering kan være mere effektivt til sænkning af IOT 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 dagligt.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Bimatoprost/Timolol "Zentiva"s 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.

**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 Bimatoprost/Timolol "Zentiva". Der er ikke observeret forstærket systemisk absorption af de enkelte aktive indholdsstoffer. På grund af den beta-adrenerge komponent, timolol, kan der forekomme samme type kardiovaskulære, 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) skal den hypotensive behandling med betablokkere 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.

Bimatoprost/Timolol "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild/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

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

Lever

Bimatoprost 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 risikoen for vækst af øjenvipper, mørkfarvning af øjenlåg eller huden omkring øjnene og øget brun irispigmentering, eftersom dette har været observeret ved behandling med bimatoprost og bimatoprost/timolol. Den øgede irispigmentering vil sandsynligvis være permanent og kan medføre forskelle i øjnenes udseende, hvis kun det ene øje behandles. Efter seponering af bimatoprost/timolol kan irispigmenteringen være permanent. Efter 12 måneders behandling med bimatoprost/timolol var forekomsten af irispigmentering 0,2 %. Efter 12 måneders behandling med bimatoprost øjendråber alene var forekomsten 1,5 %, og den steg ikke efter 3 års behandling. Pigmenteringsforandringen skyldes øget melaninindhold i melanocytterne snarere end et øget antal melanocytter. Langtidsvirkningerne af den øgede irispigmentering kendes ikke. Den farveændring af iris, som ses ved administration af bimatoprost-øjendråber, er ikke nødvendigvis registrerbar de første mange måneder eller år. Hverken naevi eller fregner i iris synes at blive påvirket af behandlingen. Ifølge rapporter er periorbital vævspigmentering reversibel hos nogle patienter.

Makulaødem, herunder cystoidt makulaødem, er rapporteret med bimatoprost/timolol. Bimatoprost/Timolol "Zentiva" bør derfor anvendes med forsigtighed til afakiske patienter, pseudoafakiske patienter med rift i bagerste linsekapsel eller patienter med kendt risiko for makulaødem (f.eks. intraokulær kirurgi, retinal veneokklusion, inflammatorisk øjensygdom og diabetisk retinopati).

Bimatoprost/Timolol "Zentiva" 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 "Zentiva"-øjendråberne gentagne gange kommer i kontakt med hudens overflade. Det er derfor vigtigt at applicere Bimatoprost/Timolol "Zentiva" som anvist og undgå, at det løber ned på kinden eller andre hudområder.

Hjælpestoffer

*Benzalkoniumchlorid*

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mg benzalkoniumchlorid i hver 3 mL opløsning, hvilket svarer til 0,05 mg/ml.

Benzalkoniumchlorid er blevet rapporteret atforårsage øjenirritation, symptomer på tørre øjne og det kan påvirke tårefilmen og hornhindeoverfladen. Skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være kompromitteret. Patienter bør monitoreres under langvarig anvendelse.

Benzalkoniumchlorid kan absorberes af bløde kontaktlinser og kan ændre farven på kontaktlinserne. Kontaktlinser skal tages ud, inden lægemidlet bruges, og kan indsættes igen efter 15 minutter.

*Phosphater*

Dette lægemiddel indeholder 2,85 mg phosphater i hver 3 ml opløsning, hvilket svarer til 0,95 mg/ml.

Andre tilstande

Bimatoprost/timolol er ikke undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjensygdomme, neovaskulær, inflammatorisk, lukket-vinklet glaukom, kongenit eller snævervinklet glaukom.

Studier med 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 dagligt kan nedsætte den IOT-sænkende virkning. Patienter, der bruger Bimatoprost/Timolol "Zentiva" sammen med andre prostaglandinanaloger, bør monitoreres for ændringer i det intraokulære tryk.

**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. Bimatoprost/Timolol "Zentiva" bør ikke anvendes under graviditen, 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 Bimatoprost/Timolol "Zentiva" administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i løbet af de første levedage. I dyreforsøg med timolol er der påvist reproduktionstoksicitet ved doser, der var signifikant højere end dem, der skulle anvendes i klinisk brug (se pkt. 5.3).

Amning

*Timolol*

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

*Bimatoprost*

Det vides ikke, om bimatoprost udskilles i modermælk, men stoffet udskilles i rottemælk. Det anbefales, at Bimatoprost/Timolol "Zentiva" ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af bimatoprost/timolol på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Bimatoprost/timolol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ligesom med enhver øjenbehandling skal patienten, hvis synet bliver sløret efter administration, vente med at køre bil eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne, der blev rapporteret i kliniske studier med bimatoprost/timolol, var begrænset til de bivirkninger, der tidligere er rapporteret for hvert af de respektive aktive indholdsstoffer bimatoprost og timolol. Der er ikke observeret nye bivirkninger specifikt for bimatoprost/timolol i kliniske studier.

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

Bivirkninger i tabelform

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

Hyppigheden af mulige bivirkninger angivet nedenfor er defineret ved hjælp af følgende konvention:

|  |  |
| --- | --- |
| Meget almindelig  | ≥1/10  |
| Almindelig  | ≥1/100 til <1/10  |
| Ikke almindelig  | ≥1/1.000 til <1/100  |
| Sjælden  | ≥1/10.000 til <1/1.000  |
| Meget sjælden  | <1/10.000  |
| Ikke kendt  | Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data  |

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkning**  |
| *Immunsystemet*  | Ikke kendt  | Overfølsomhedsreaktioner, inkl. tegn eller symptomer på allergisk dermatitis, angioødem, øjenallergi. |
| *Psykiske forstyrrelser*  | Ikke kendt  | Søvnløshed2, mareridt2. |
| *Nervesystemet*   | Almindelig  | Hovedpine. |
| Ikke kendt  | Dysgeusi2, svimmelhed. |
| *Øjne*   | Meget almindelig  | Konjunktival hyperæmi. |
| Almindelig  | Punktformet keratitis, corneaerosion2, brændende fornemmelse2, konjunktival irritation1 øjenpruritus, sviende fornemmelse i øjet2, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, tørre øjne, øjenlågserytem, øjensmerter, lysfølsomhed, øjenflåd, 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, periorbitale ændringer og øjenlågsændringer forbundet med periorbital fedtatrofi og stramhed af huden, som fører til fordybning af øjenlågets sulcus, øjenlågsptose, enophthalmos, lagophthalmos og øjenlågsretraktion1,2, misfarvning af øjenvipper (mørkning)1.  |
| Ikke kendt  | Cystoid makulaødem2, hævelse af øjet, sløret syn2, okulært ubehag  |
| *Hjerte*  | Ikke kendt  | Bradykardi. |
| *Vaskulære sygdomme*  | Ikke kendt  | Hypertension.  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*   | Almindelig  | Rhinitis2.  |
| Ikke almindelig  | Dyspnø.  |
| Ikke kendt  | Bronkospasme, (hovedsageligt hos patienter med eksisterende bronkospastisk lidelse) 2, astma. |
| *Hud og subkutane væv*   | Almindelig  | Øjenlågspigmentering2, hirsutisme2, hyperpigmentering af hud (periokulær). |
| Ikke kendt  | Alopeci, misfarvning af huden (periokulær). |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*  | Ikke kendt  | Træthed. |

1 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol-enkeltdosisformulering

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

Ligesom andre oftalmiske lægemidler, der administreres topisk, absorberes bimatoprost/timolol i det systemiske kredsløb. Absorption af timolol kan medføre lignende bivirkninger som dem, der ses med systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmisk administration er lavere end for systemisk administration. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

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

**Tabel 2**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet*  | Systemiske allergiske reaktioner, herunder anafylaksi1. |
| *Metabolisme og ernæring*  | Hypoglykæmi1. |
| *Psykiske forstyrrelser*  | Depression1, hukommelsestab1, hallucination1. |
| *Nervesystemet*  | Synkope1, cerebrovaskulær hændelse1, øget forekomst af tegn og symptomer på myasthenia gravis1, paræstesi1, cerebral iskæmi1 |
| *Øjne*  | Nedsat følsomhed i cornea1, diplopi1, ptose1, koroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4)1, keratitis1, blefarospasme2, retinal blødning2, uveitis2. |
| *Hjerte*  | Atrioventrikulært blok1, hjertestop1, arytmi1, hjertesvigt1, kongestivt hjertesvigt1, brystsmerter1, palpitationer1, ødem1. |
| *Vaskulære sygdomme*  | Hypotension1, Raynauds syndrom1, kolde hænder og fødder1. |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  | Forværring af astma2, forværring af KOL2, hoste1. |
| *Mave-tarm-kanalen*  | Kvalme1,2, diarré1, dyspepsi1, mundtørhed1, mavesmerter1, 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*  | Asteni1,2. |
| *Undersøgelser*  | Leverfunktionstests unormal2. |

1 bivirkninger, der er set med timolol

2 bivirkninger, der er set med bimatoprost

Bivirkninger indberettet med phosphatholdige øjendråber

Hornhindeforkalkning i forbindelse med brugen af phosphatholdige øjendråber, er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos nogle patienter med signifikant beskadigede hornhinder.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Det er ikke sandsynligt, at der vil forekomme lokal overdosering med Bimatoprost/Timolol "Zentiva", eller at dette vil være forbundet med toksicitet.

Bimatoprost

Såfremt Bimatoprost/Timolol "Zentiva" indtages ved et uheld, kan følgende informationer være nyttige: I 2-ugers orale rotte- og musestudier fremkaldte doser på op til 100 mg/kg/dag ikke toksicitet. Denne dosis udtrykt i mg/m2 er mindst 70 gange højere end den ved et uheld indtaget dosis af 1 flaske bimatoprost/timolol 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 var let dialyserbart.

I tilfælde af overdosering gives symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologica; beta-blokerende midler, ATC-kode: S 01 ED 51.

Virkningsmekanisme

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

Bimatoprost er et meget virksomt stof til sænkning af det intraokulære tryk. Det er et syntetisk prostamid, som i strukturen ligner prostaglandin F2α (PGF2α), 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 IOT ved at nedsætte kammervandsproduktionen. Den nøjagtige virkningsmekanisme er ikke helt afklaret, men beror sandsynligvis på hæmning af den øgede cykliske AMP-syntese, som skyldes endogen beta-adrenerg stimulation.

Klinisk virkning

Bimatoprost/timolols IOT-sænkende virkning er ikke ringere end virkningen af samtidig behandling med bimatoprost (1 gang dagligt) og timolol (2 gange dagligt).

Data fra den eksisterende litteratur om bimatoprost/timolol tyder på, at aftendosering kan være mere effektivt til sænkning af IOT end morgendosering. Der skal dog tages hensyn til sandsynligheden for komplians, når enten morgen- eller aftendosering overvejes.

Pædiatrisk population

Bimatoprost/timolols sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lægemidlet bimatoprost/timolol

Plasmakoncentrationer af bimatoprost og timolol blev bestemt i et crossover-studie med sammenligning af monoterapibehandling og bimatoprost/timolol-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 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

Efter 1 dosis 2 gange om dagen var AUC 0-24t middelværdien af 0,0634 ng•t/ml bimatoprost hos ældre (forsøgspersoner over 65 år) signifikant højere end 0,0218 ng•t/ml hos unge, raske voksne. Dette resultat er dog ikke klinisk relevant, da systemisk eksponering hos både ældre og unge forsøgspersoner er meget lav ved okulær administration. Der var ingen akkumulering af bimatoprost i blodet over tiden, og sikkerhedsprofilen var nogenlunde den samme hos ældre og unge patienter.

Timolol

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

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Lægemidlet bimatoprost/timolol

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

Bimatoprost

Non-kliniske 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 % dagligt 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

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Natriumchlorid

Dinatriumphosphatheptahydrat

Citronsyremonohydrat

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud: 4 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid LDPE-flaske med mørkeblåt HDPE-skruelåg og hvid dråbeindsats, i æske.

Flasken har et påfyldningsvolumen på 3 ml.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70111

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. maj 2024