

 7. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bimtim, øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

33882

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bimtim

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

En dråbe opløsning indeholder 8,3 μg bimatoprost og 138,5 μg timolol (svarende til 189,2 μg timololmaleat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,026 mg phosphater i hver dråbe opløsning, svarende til 0,94 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

Klar og farveløs opløsning (pH 6,80-7,80, osmolalitet 250-330 mOsmol/kg).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Anbefalet dosering til voksne (inklusive ældre)*

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

Data fra den eksisterende litteratur om bimatoprost/timolol (flerdosisformulering) 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 compliance, når enten morgen- eller aftendosering overvejes (se pkt. 5.1).

Enkeltdosisbeholderen er kun til engangsbrug; en beholder er tilstrækkeligt til behandling af begge øjne. Eventuelle ubrugte øjendråber skal kasseres umiddelbart efter brug. 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 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 Bimtim. Der er ikke observeret forstærket systemisk absorption af de enkelte aktive indholdsstoffer hos bimatoprost/timolol i flerdosisformulering. 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.

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.

Bimtim 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 tegn og 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 være mere overfølsomme over for gentagen eksponering for sådanne allergener og 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 β-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 risikoen for prostaglandinanalog periorbitopati (PAP) og øget irispigmentering, eftersom dette har været observeret ved behandling med Bimtim. Nogle af disse forandringer 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 bimatoprost/timolol flerdosisformulering. Bimtim 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).

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

Andre tilstande

bimatoprost/timolol enkeltdosis har ikke været undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjenlidelser, neovaskulær, inflammatorisk, lukketvinklet 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 IOP-sænkende virkning. Patienter, der bruger Bimtim 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 beta-blokade (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. Bimtim bør ikke anvendes under graviditeten,

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 tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) hos den nyfødte, når moderen har fået betablokkere frem til fødslen. Hvis Bimtim 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

*Bimatoprost*

Det vides ikke, om bimatoprost udskilles i human brystmælk, men stoffet udskilles til mælken hos lakterende rotter. Det anbefales, at Bimtim ikke anvendes af ammende kvinder.

*Timolol*

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

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af Bimtim på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Bimtim 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 sikkerhedsprofil

Bivirkningerne, der er rapporteret i det kliniske studie med bimatoprost/timolol enkeltdosis, har været begrænset til de bivirkninger, der tidligere er rapporteret for enten bimatoprost/timolol flerdosisformulering eller for hvert af de respektive aktive indholdsstoffer bimatoprost og timolol. Der er ikke observeret nye bivirkninger specifikt for bimatoprost/timolol enkeltdosis i kliniske studier.

De fleste bivirkninger, der er rapporteret med bimatoprost/timolol enkeltdosis, var okulære og af lettere grad, og ingen var alvorlige. Ud fra et 12 ugers studie af bimatoprost/timolol enkeltdosis administreret én gang dagligt var den hyppigst indberettede bivirkning 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 for både bimatoprost/timolol enkeltdosis og flerdosis formuleringer (bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppering er angivet efter aftagende alvorlighed) eller i perioden efter markedsføring.

Hyppigheden af nedennævnte, mulige 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 forhåndsværende 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 |
| Ikke kendt | Dysgeusi2, svimmelhed |
| *Øjne* | Meget almindelig | Konjunktival hyperæmi, prostaglandinanalog periorbitopati |
| 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, øjenlågsptose, enophthalmos, lagophthalmos og øjenlågsretraktion1&2, mørkfarvning af øjenvipper1. |
|  |
| Ikke kendt | Cystoidt 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 **enkeltdosis**formulering

2 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol **flerdosis**formulering

Ligesom andre oftalmiske lægemidler, der administreres topikalt, absorberes 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.

Tilfælde af hornhindeforkalkning er blevet rapporteret meget sjældent i forbindelse med anvendelsen af phosphatholdige øjendråber hos nogle patienter med signifikant beskadigede hornhinder.

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 Bimtim:

**Tabel 2:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | Systemiske allergiske reaktioner, herunder anafylaksi1 |
| *Metabolisme og ernæring* | Hypoglykæmi1  |
| *Psykiske forstyrrelser* | Depression1, hukommelsestab1, hallucination1 |
| *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, 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* | Eksacerbation af astma2, eksacerbation af KOL2, hoste1 |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme1,2, diarré1, dyspepsi1, mundtørhed1, abdominalsmerter1, opkastning1 |
| *Hud og subkutane væv* | Psoriasis-lignende 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* | Abnorme leverfunktionstests2 |

1 bivirkninger, der er set med timolol

2 bivirkninger, der er set med bimatoprost

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)*

Prostaglandinanaloger inklusive bimatoprost kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning i 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 bimatoprost/timolol og kan medføre nedsat synsfelt, også uden at patienten lægger mærke til det. PAP er også forbundet med periokulær hudhyperpigmentering eller misfarvning og hypertrikose. Alle forandringer er blevet set at være delvist eller fuldt reversible efter seponering eller skift til alternative behandlinger.

Irishyperpigmentering

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

Bivirkninger indberettet med phosphatholdige øjendråber

Tilfælde af hornhindeforkalkning er blevet rapporteret meget sjældent i forbindelse med anvendelsen af phosphatholdige øjendråber hos nogle patienter med signifikant beskadigede hornhinder.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

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

Bimatoprost

Såfremt Bimtim indtages ved et uheld, kan følgende informationer være nyttige: I 2-ugers orale mus- og rottestudier fremkaldte doser på op til 100 mg/kg/dag ikke toksicitet. Dette svarer til en ækvivalent human dosis på henholdsvis 8,1 og 16,2 mg/kg. Disse doser er mindst 7,5 gange højere end mængden af bimatoprost i en dosis på hele indholdet af en æske med 90 enkeltdosisbeholdere x 0,4 ml; 36 ml bimatoprost/timolol indtaget ved et uheld af et barn, der vejer 10 kg [(36 ml\*0,3 mg/ml bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/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: Oftalmologiske, betablokerende midler, ATC-kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Bimtim 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. Bimtim virkning 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 cAMPsyntese, som skyldes endogen beta-adrenerg stimulation.

Klinisk virkning

Et 12-ugers (dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe) klinisk studie sammenlignede effekten og sikkerheden af bimatoprost/timolol enkeltdosis med bimatoprost/timolol flerdosisformulering hos patienter med glaukom eller okulær hypertension. Bimatoprost/timolol enkeltdosis opnåede ikke-inferiør IOP-sænkende effekt i forhold til bimatoprost/timolol flerdosisformulering: 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 bimatoprost/timolol enkeltdosis-gruppen og mellem -9,03 og -7,72 mmHg for bimatoprost/timolol flerdosisformulering-gruppen over 12-ugers studiet.

Bimatoprost/timolol enkeltdosis opnåede også samme IOP-sænkende effekt som bimatoprost/timolol flerdosisformulering i det gennemsnitlige øjes og det dårligste øjes IOP på alle kontroltidspunkter ved uge 2, 6 og 12.

Baseret på studier med bimatoprost/timolol flerdosisformulering er bimatoprost/timolols IOP-sænkende virkning ikke ringere end virkningen af samtidig behandling med bimatoprost (en gang dagligt) og timolol (to gange dagligt).

Data fra den eksisterende litteratur om bimatoprost/timolol flerdosisformulering 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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bimatoprost/timolol

Plasmakoncentrationer af bimatoprost og timolol blev bestemt i et crossover-studie med sammenligning af monoterapibehandling og bimatoprost/timolol flerdosisformulerings-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 to 12-måneders studier af bimatoprost/timolol flerdosisformulering 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 ng/ml) inden for 1,5 time efter applikation. Cmax og AUC0-24t 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 patienter

Efter 1 dosis a bimatoprost 0,3 mg/ml 2 gange om dagen var AUC0-24t 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**

Bimatoprost/timolol

Studier af bimatoprost/timolol flerdosisformulering 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, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Dinatriumphosphatheptahydrat

Citronsyremonohydrat

Saltsyre (til indstilling af pH) *eller*

Natriumhydroxid (til indstilling af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Når enkeltdosisbeholderen er fjernet fra posen, skal den bruges inden for 7 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

Opbevar enkeltdosisbeholderne i posen inde i kartonæsken.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemsigtige enkeltdosisbeholdere af lavdensitetspolyethylen (LDPE) med flig til afvridning.

Hver enkeltdosisbeholder indeholder 0,4 ml opløsning.

Pakningsstørrelser:

Æske med 30 eller 90 enkeltdosisbeholdere i henholdsvis 6 eller 18 PET/Al (aluminium)/PE-poser.

Hver pose indeholder 5 enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71348

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-