

 5. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bitifrin, øjendråber, opløsning**

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

32550

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bitifrin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 0,3 mg bimatoprost og 5 mg timolol (som 6,83 mg timololmaleat).

Hver 5 ml flaske indeholder 3 ml opløsning.

Hver 11 ml flaske indeholder 9 ml opløsning

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder ca. 0,95 mg fosfater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

En klar, farveløs, opløsning

pH-værdi: 6,8 til 7,6

osmolalitet: 270 til 320 mOsml/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 betablokkere eller prostaglandinanaloger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Anbefalet dosering til voksne (inklusive ældre mennesker)*

Den anbefalede dosis er én dråbe Bitifrin i det eller de berørte øjne en gang dagligt inddryppet enten om morgenen eller om aftenen. Det skal administreres på samme tidspunkt hver dag.

Data fra den eksisterende litteratur om bimatoprost/timolol tyder på, at aftendosering kan være mere effektivt til sænkning af det intraokulære tryk (IOP) end morgendosering. Der skal dog tages hensyn til sandsynligheden for komplians, når enten morgen- eller aftendosering overvejes (se pkt. 5.1).

Hvis en dosis springes over, skal behandlingen fortsættes med næste dosis som normalt. Dosis bør ikke overstige én dråbe i det/de berørte øje/øjne dagligt.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Bitifrins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Kun til okulær brug.

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

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

**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 Bitifrin. 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. Hyppigheden af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmisk administration er lavere end ved systemisk administration. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

Hjerte

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.

Bitifrin 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

Beta-blokerende oftalmologiske præparater kan eksempelvis blokere adrenalinets systemiske beta-agonistiske 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

Inden behandlingen påbegyndes, skal patienten oplyses om risikoen for prostaglandinanalog periorbitopati (PAP) og øget brun irispigmentering, eftersom dette har været observeret ved behandling med bimatoprost og bimatoprost/timolol. Øget irispigmentering vil sandsynligvis være permanent og kan føre til nedsat synsfelt og forskelle i øjnenes udseende, når kun det ene øje behandles (se pkt. 4.8).

Makulaødem, herunder cystoidt makulaødem er blevet rapporteret ved behandling med bimatoprost/timolol i fast kombinationsforhold. Bitifrin 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).

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

Andre tilstande

Bimatoprost/timolol har ikke været undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjenlidelser, neovaskulær, inflammatorisk, lukketvinklet glaukom, kongenit eller snævervinklet glaukom.

Studier med bimatoprost 0,3 mg/ml 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 Bitifrin sammen med andre prostaglandinanaloger, bør monitoreres for ændringer i det intraokulære tryk.

Patienter med kontaktoverfølsomhed over for sølv i anamnese bør ikke bruge dette produkt, da dispenserede dråber kan indeholde spor af sølv.

Bitifrin indeholder ikke konserveringsmidler og er ikke blevet undersøgt hos patienter, som bruger kontaktlinser. Kontaktlinser bør tages ud før inddrypning og kan tidligst isættes igen 15 minutter efter applikation.

**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. Bitifrin 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 symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) hos den nyfødte, når moderen har fået betablokkere frem til fødslen. Hvis bimatoprost/timolol administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i løbet af de første levedage. I dyrestudier med timolol er der påvist reproduktionstoksicitet ved doser, der var signifikant højere end dem, der skulle anvendes i klinisk brug (se pkt. 5.3).

Amning

*Timolol*

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

*Bimatoprost*

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

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Bitifrin 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**

Bimatoprost/timolol

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

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

De fleste bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier med bimatoprost/timolol enkeltdosis uden konserveringsmidler var okulære og af lettere 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 let form, som anses for ikke-inflammatorisk) hos ca. 21% af patienterne, og den førte til seponering hos 1,4% af patienterne.

*Liste over bivirkninger i tabelform*

Tabel 1 viser de bivirkninger, der blev indberettet under kliniske studier med både bimatoprost/timolol enkeltdosisformulering uden konserveringsmiddel og bimatoprost/timolol flerdosisformulering med konserveringsmiddel (inden for hver hyppighed angives bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad) eller i perioden efter markedsføringen.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Meget almindelig | ≥1/10 |
| Almindelig  | ≥1/100 til <1/10  |
| Ikke almindelig  | ≥1/1.000 til <1/100  |
| Sjælden  | ≥1/10.000 til <1/1.000  |
| Meget sjælden  | <1/10.000  |
| Ikke kendt  | Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige 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, svimmelhed2 |
| *Øjne*  | Meget almindelig | konjunktival hyperæmi, prostaglandinanalog periorbitopati  |
| Almindelig | punktformet keratitis, corneaerosion2, brændende fornemmelse i øjet2, konjunktival irritation1, øjenpruritus, sviende fornemmelse i øjet2, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, tørre øjne, øjenlågserytem, øjensmerter, lysfølsomhed, øjenflåd2, synsforstyrrelser2, øjenlågspruritus, nedsat synsskarphed2, blefaritis2, øjenlågsødem, øjenirritation, øget lakrimation, vækst af øjenvipper |
| Ikke almindelig | iritis2, konjunktivalt ødem2, øjenlågssmerter2, unormal fornemmelse i øjet1, astenopi, trichiasis2, irishyperpigmentering2, øjenlågsretraktion2, misfarvning af øjenvipper (mørkning)1 |
| Ikke kendt | cystoidt makulaødem2, hævelse af øjet, sløret syn2, okulært ubehag |
| *Hjerte*  | Ikke kendt | bradykardi |
| *Vaskulære sygdomme* | Ikke kendt | forhøjet blodtryk |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  | Almindelig | rhinitis2  |
| Ikke almindelig | dyspnø |
| Ikke kendt | bronkospasme (hovedsageligt hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom)2, astma  |
| *Hud og subkutane væv*  | Almindelig | øjenlågspigmentering2, hirsutisme2, hyperpigmentering af hud (periokulær) |
| Ikke kendt | alopeci2, misfarvning af hud (periokulær) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*  | Ikke kendt | træthed |

1 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol uden konserveringsmidler

2 bivirkninger, der kun er set ved bimatoprost/timolol med konserveringsmiddel (benzalkoniumchlorid)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger inklusive Bitifrin kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning af øjenlågets sulcus, ptose, enoftalmi, øjenlågsretraktion, involution af dermatochalase og synlig inferior sclera. Forandringerne er typisk milde og kan opstå så tidligt som en måned efter påbegyndelse af behandling med Bitifrin, 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 måneders behandling med bimatoprost/timolol i fast kombinationsforhold var incidensen af irispigmentering 0,2%. Efter 12 måneders behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber alene var incidensen 1,5% og den steg ikke ved behandling i 3 år.

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

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

**Tabel 2**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Bivirkning**  |
| *Immunsystemet*  | systemiske allergiske reaktioner, herunder anafylaksi1  |
| *Metabolisme og ernæring*  | hypoglykæmi1  |
| *Psykiske forstyrrelser*  | depression1, hukommelsestab1, hallucination1 |
| *Nervesystemet*  | synkope1, cerebrovaskulær 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*  | atrioventrikulær 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*  | psoriasisformt 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 ved timolol

2 bivirkninger, der er set ved bimatoprost

Bivirkninger indberettet med phosphatholdige øjendråber

Tilfælde af corneal forkalkning er i meget sjældne tilfælde blevet indberettet i forbindelse med brugen af øjendråber der indeholder phosphat hos nogle patienter med signifikante skader på hornhinden.

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, eller at dette vil være forbundet med toksicitet.

Bimatoprost

Såfremt bimatoprost/timolol indtages ved et uheld, kan følgende informationer være nyttige: I 2-ugers orale muse- og rottestudier fremkaldte bimatoprost-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. Denne dosis udtrykt som mg/m2 er mindst 70 gange højere end en dosis på hele indholdet af en flaske Bitifrin indtaget ved et uheld af et barn, der vejer 10 kg.

Timolol

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

I tilfælde af overdosering gives symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler, betablokkere, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Bitifrin indeholder to aktive stoffer: bimatoprost og timolol. Disse to komponenter nedsætter forhøjet intraokulært tryk (IOP) gennem komplementære virkningsmekanismer, og den samlede virkning medfører en øget trykreduktion i forhold til hvert af stofferne givet som monoterapi. Vikrningen af bimatoprost/timolol 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 trykket i øjet ved at nedsætte kammervandsproduktionen. Den nøjagtige virkningsmekanisme er ikke helt afklaret, men beror sandsynligvis på hæmning af den øgede cAMP-syntese, som skyldes endogen beta-adrenerg stimulation.

Klinisk virkning

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

Bimatoprost/timolol enkeltdosisformulering uden konserveringsmiddel opnåede også samme IOP-sænkende effekt som bimatoprost/timolol flerdosisformulering med konserveringsmiddel 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 med konserverings­middel, er den IOP-sænkende virkning af bimatoprost/timolol 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 med konserveringsmiddel 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 under 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 behandling med bimatoprost/timolol flerdosisformulering med konserveringsmiddel hos raske forsøgspersoner. Systemisk absorption af de enkelte stoffer var meget lav og blev ikke påvirket af samtidig administration i en enkelt formulering.

I de to 12-måneders studier af bimatoprost/timolol flerdosisformulering med konserveringsmiddel 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 henholdsvis 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; den totale blod-clearance var 1,5 l/time/kg.

Egenskaber hos ældre mennesker

Efter 1 dosis a bimatoprost 0,3 mg/ml 2 gange om dagen var AUC 0-24t middelværdien af 0,0634 ng•time/ml bimatoprost hos ældre (forsøgspersoner over 65 år) signifikant højere end 0,0218 ng•time/ml hos unge, raske voksne. Dette resultat er dog ikke klinisk relevant, da systemisk eksponering hos både ældre og unge forsøgspersoner er meget lav ved okulær administration. Der var ingen akkumulering af bimatoprost i blodet over tiden, og sikkerhedsprofilen var nogenlunde den samme hos ældre og unge patienter.

Timolol

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Lægemidlet bimatoprost/timolol

Studier af bimatoprost/timolol flerdosisformulering med konserveringsmiddel 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**

Dinatriumphosphatdodecadydrat

Citronsyremonohydrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid eller saltsyre, fortyndet (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Før åbning: 2 år

Kassér 90 dage efter første åbning af flasken.

For opbevaringsforhold for produktet efter første åbning af flasken, se pkt. 6.4.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ikke særlige opbevaringsforhold.

Efter første åbning af flasken, opbevares under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid LDPE-flaske (med henholdsvis 3 ml og 9 ml opløsning) med en flerdosis HDPE-dråbeapplikator og et sikret HDPE-skruelåg og en kartonæske.

Pakningsstørrelser:

1 flaske á 3 ml

1 flaske á 9 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

Polen

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66298

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. marts 2024