

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bimtim 0,3 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml oppløsning inneholder 0,3 mg bimatoprost og 5 mg timolol (som 6,8 mg timololmaleat).

En dråpe oppløsning inneholder 8,3 mikrogram bimatoprost og 138,5 mikrogram timolol (som 189,2 mikrogram timololmaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 0,026 mg fosfat i hver dråpe som tilsvarer 0,94 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning i endosebeholder

Klar og fargeløs løsning (pH 6,80-7,80, osmolalitet 250-330 mosmol/kg).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Nedsettelse av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinkelt glaukom eller okulær hypertensjon som ikke har tilstrekkelig effekt av lokale betablokkere eller prostaglandinanaloger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering hos voksne (inkludert eldre)

Anbefalt dose er én dråpe Bimtim i det (de) affiserte øyet (øynene) én gang daglig, enten om morgenen eller om kvelden. Den bør administreres til samme tid hver dag.

Eksisterende data i litteraturen for bimatoprost-timolol flerdoseformulering tyder på at dosering om kvelden kan være mer effektivt for å senke IOP enn dosering om morgenen. Imidlertid bør det tas hensyn til sannsynlig etterlevelse ved vurdering av dosering enten morgen eller kveld (se pkt. 5.1).

Endosebeholderen er kun til engangsbruk. En beholder er tilstrekkelig til å behandle begge øynene. Ubrukt oppløsning skal kastes umiddelbart etter bruk. Dersom en dose glemmes, skal behandlingen fortsette med neste dose som planlagt. Dosen bør ikke overskride én dråpe i det affiserte øyet (øynene) daglig.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Bimatoprost-timolol er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bimatoprost-timolol hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det

finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Hvis mer enn ett lokalt øyelegemiddel skal brukes, skal de gis med minst 5 minutters mellomrom.

Ved bruk av nasolakrimal okklusjon eller øyelokkene lukkes i 2 minutter, vil den systemiske absorpsjon reduseres. Dette kan føre til en nedgang i systemiske bivirkninger og en økning i lokal aktivitet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Reaktiv luftveissykdom inkludert bronkialastma eller tidligere bronkialastma, alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom.
- Sinusbradykardi, "sick sinus syndrome", SA-blokk, andre- eller tredjegrads AV-blokk, ikke-kontrollert med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt, kardiogent sjokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som andre lokale øyelegemidler, kan virkestoffene (timolol/bimatoprost) i Bimtim absorberes systemisk. Det er ikke sett økt systemisk absorpsjon av de enkelte virkestoffene hos bimatoprost-timolol flerdoseformulering. På grunn av den betaadrenerge komponenten timolol kan samme type kardiovaskulære, pulmonale og øvrige bivirkninger, som sett ved bruk av systemiske betablokkere, forekomme. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter lokal oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og behandles for hypotensjon med betablokkere bør vurderes nøye og behandling med et annet virkestoff bør overveies. Pasienter med kardiovaskulær sykdom bør overvåkes for tegn på forverring av disse sykdommene og bivirkninger.

På grunn av den negative effekten på ledningstiden bør betablokkere bare gis med forsiktighet til pasienter med hjerteblokade av første grad.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlig perifer sirkulasjonsforstyrrelse/-sykdom (dvs. alvorlige former for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Sykdommer i respirasjonsorganer

Respiratoriske reaksjoner, inkludert dødsfall pga. bronkospasme hos pasienter med astma, har blitt rapportert etter administrering av noen oftalmiske betablokkere.

Bimtim bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) og kun dersom nytten er større enn potensiell risiko.

Endokrine sykdommer

Betablokkere bør gis med forsiktighet til pasienter utsatt for spontan hypoglykemi eller til pasienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreose.

Sykdommer i kornea

Oftalmiske betablokkere kan gi tørre øyne. Pasienter med sykdommer i kornea bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkere

Effekten på det intraokulære trykket eller kjente effekter av systemisk betablokkade kan forsterkes når

timolol gis til pasienter som allerede får en systemisk betablokker. Responsen hos slike pasienter bør overvåkes nøye. Bruk av to lokaltvirkende betablokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaksjoner

Ved bruk av betablokkere kan pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, reagere kraftigere på gjentatt eksponering for slike allergener og kan mangle respons på vanlig adrenalindose som brukes til å behandle anafylaktiske reaksjoner.

Koroidal avløsning

Koroidal avløsning har vært rapportert etter administrering av vandig suppresjonsbehandling (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Anestesi ved kirurgiske inngrep

Betablokkerende oftalmologiske legemidler kan blokkere betaagonisteffekten til f.eks. adrenalin. Anestesilegen bør informeres hvis pasienten får timolol.

Lever

Hos pasienter med mild leversykdom i anamnesen eller unormal alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og/eller bilirubin ved baseline, hadde bimatoprost øyedråper ingen bivirkninger på leverfunksjon over 24 måneder. Det er ingen kjente bivirkninger av okulært timolol på leverfunksjonen.

Okulært

Før behandling igangsettes bør pasientene informeres om muligheten for prostaglandinanalogue periorbitopati (PAP) og økt irispigmentering, siden disse har blitt observert under behandling med Bimtim. Noen av disse endringene kan være permanente og kan føre til nedsatt synsfelt og forskjeller i utseende mellom øynene når bare ett øye behandles (se pkt. 4.8).

Makulaødem, inklusiv cystoid makulaødem er rapportert med bimatoprost-timolol flerdoseformulering. Bimtim bør derfor brukes med forsiktighet hos afake pasienter, pseudofake pasienter med rift i bakre linsekapsel, eller hos pasienter med kjente risikofaktorer for makulaødem (f.eks. intraokulær kirurgi, retinale veneokklusjoner, okular inflammatorisk sykdom og diabetisk retinopati).

Bimtim bør brukes med forsiktighet hos pasienter med aktiv intraokulær inflammasjon (f.eks. uveitt), fordi betennelsen kan forverres.

Hud

Det er et potensial for hårvekst i områder der Bimtim-oppløsningen gjentatte ganger kommer i kontakt med hudoverflaten. Derfor er det viktig å bruke Bimtim i henhold til instruksjonene og unngå at den renner på kinnet eller andre hudområder.

Andre forhold

Bimatoprost-timolol endose er ikke studert hos pasienter med okulære betennelsestilstander, neovaskulær, inflammatorisk, vinkelblokkglaukom, medfødt glaukom eller trangvinklet glaukom.

I studier av bimatoprost 0,3 mg/ml hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon har vist at hyppigere eksponering av øyet for mer enn 1 dose av bimatoprost daglig kan redusere den IOP-senkende effekten. Pasienter som bruker Bimtim med andre prostaglandinanalogue bør overvåkes for endringer i intraokulært trykk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført med den faste kombinasjonen av bimatoprost/timolol.

Det er risiko for additive effekter som resulterer i hypotensjon og/eller uttalt bradykardi når oftalmiske betablokkeropløsning administreres samtidig med orale kalsiumantagonister, guanetidin, betaadrenerge blokkere, parasympatomimetika, antiarytmika (også amiodaron) og digitalisglykosider.

Potensert systemisk betablokade (f.eks. nedsatt puls, depresjon) har vært rapportert ved kombinert behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Mydriasis som resultat av samtidig bruk av oftalmiske betablokkere og adrenalin (epinefrin), har vært rapportert i noen tilfeller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av den faste kombinasjonen av bimatoprost-timolol hos gravide kvinner. Bimtim skal ikke brukes under graviditet, hvis det ikke er strengt nødvendig. For reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Bimatoprost

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye maternotoksiske doser (se pkt. 5.3).

Timolol

Misdannende effekter er ikke sett i epidemiologiske studier, derimot er det vist en risiko for intrauterin veksthemming når betablokkere administreres oralt. I tillegg er tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, respirasjonshemming og hypoglykemi) observert hos nyfødte når betablokkere administreres frem til fødsel. Hvis Bimtim gis frem til fødsel, bør nyfødte overvåkes nøye de første levedagene. Dyrestudier med timolol har vist reproduksjonstoksiske effekter ved doser signifikant høyere enn de som vil bli brukt i klinisk praksis (se pkt. 5.3).

Amming

Bimatoprost

Det er ukjent om bimatoprost blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men det skilles ut i melken hos diegivende rotter. Bimtim bør ikke gis til ammende mødre.

Timolol

Betablokkere skilles ut i morsmelk. Ved terapeutiske doser av timolol som finnes i øyedråper er det imidlertid ikke sannsynlig at tilstrekkelige store mengder skulle forekomme i morsmelk som gir kliniske symptomer på betablokade hos det diende barnet. For reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effektene av Bimtim på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bimtim har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Som med all lokal øyebehandling bør pasienten, dersom forbigående tåkesyn oppstår ved drypping, vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til synet har klarnet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er rapportert i kliniske studier med bimatoprost-timolol endose, var begrenset til de som tidligere er rapportert bimatoprost-timolol multidosformuleringer eller for ett av virkestoffene bimatoprost og timolol. Ingen nye bivirkninger som er spesifikke for bimatoprost-timolol endose har vært observert i kliniske studier.

De fleste bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier med bimatoprost-timolol endose, var okulære, milde og ingen var alvorlige. Basert på en 12-ukers studie med bimatoprost-timolol endose administrert én gang daglig, var den vanligst rapporterte bivirkningen konjunktival hyperemi (for det meste svak eller mild og antatt å være av ikke-inflammatorisk karakter) hos ca. 21 % av pasientene og den medførte seponering hos 1,4 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier av både bimatoprost-timolol endose- og flerdoseformuleringer (innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad) eller i perioden etter markedsføring.

Frekvensen av mulige bivirkningene er listet opp under og er basert på følgende konvensjon:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	Kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Tabell 1

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert tegn eller symptomer på allergisk dermatitt, angioødem, øyeallergi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Ikke kjent	Søvnløshet ² , mareritt ²
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	Hodepine
	Ikke kjent	Dysgeusi ² , svimmelhet
	Svært vanlige	Konjunktival hyperemi, prostaglandinanalogue periorbitopati
	Vanlige	Punktkeratitt korneaerosjon ² , sviende følelse ² , konjunktival irritasjon ¹ , kløe i øyet, stikkende følelse i øyet ² , følelse av fremmedlegeme, tørre øyne, øyelokkserytem, øyesmerter, fotofobi, øyeutflod, synsforstyrrelse ² , kløe på øyelokket, redusert synsskarphet ² , blefaritt ² , øyelokkødem, øyeirritasjon, økt lakrimasjon, vekst av øyevipper
	Mindre vanlige	Irrit ² , konjunktivalt ødem ² , øyelokkssmerter ² , unormal følelse i øyet ¹ , astenopi, trichiasis ² , hyperpigmentering av iris ² , øyelokksptose, enoftalmos, lagoftalmos og øyelokksretraksjon ^{1&2} ,

		misfarging av øyevipper (formørkning) ¹
	Ikke kjent	Cystoid makulaødem ² , hevelse i øyet, tåkesyn ² , ubehag i øyet
Hjertesykdommer	Ikke kjent	Bradykardi
Karsykdommer	Ikke kjent	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Rhinitt ²
	Mindre vanlige	Dyspné
	Ikke kjent	Bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med eksisterende bronkospastisk sykdom) ² , astma
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Blefaral pigmentering ² , hirsutisme ² , hyperpigmentering av huden (periokulær)
	Ikke kjent	Alopesi, hudmisfarging (periokulær)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Fatigue

¹ bivirkninger som bare er observert med bimatoprost-timolol endoseformulering

² bivirkninger som bare er observert med bimatoprost-timolol flerdoseformulering

Som for andre oftalmiske midler til lokal applikasjon, absorberes bimatoprost-timolol inn i systemisk sirkulasjon. Absorpsjon av timolol kan forårsake lignende bivirkninger som kan ses med systemiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter lokal oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Tilfeller av hornhinneforkalkning er rapportert svært sjelden i forbindelse med bruk av fosfatholdige øyedråper hos noen pasienter med betydelig skadede hornhinner.

Ytterligere bivirkninger som er sett for de to virkestoffene (bimatoprost eller timolol) og som potensielt også kan forekomme med Bimtim, er oppgitt nedenfor i tabell 2:

Tabell 2

Organklasser	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi ¹
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi ¹
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Depresjon ¹ , hukommelsestap ¹ , hallusinasjon ¹
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Synkope ¹ , cerebrovaskulær hendelse ¹ , økning i tegn og symptomer på myasthenia gravis ¹ , parestesi ¹ , hjerneiskemi ¹
<i>Øyesykdommer</i>	Redusert korneafølsomhet ¹ , diplopi ¹ , ptose ¹ , koroidal løsning etter filtreringskirurgi (se pkt. 4.4) ¹ , keratitt ¹ , blefarospasme ² , retinal blødning ² , uveitt ²
<i>Hjertesykdommer</i>	Atrioventrikulær blokk ¹ , hjertestans ¹ , arytmi ¹ , hjertesvikt ¹ , kongestiv hjertesvikt ¹ , brystmerter ¹ , hjerteklapp ¹ , ødem ¹
<i>Karsykdommer</i>	Hypotensjon ¹ , Raynauds fenomen ¹ , kalde hender og føtter ¹
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og</i>	Forverring av astma ² , forverring av kols ² ,

<i>mediastinum</i>	hoste ¹
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme ^{1,2} , diaré ¹ , dyspepsi ¹ , munntørhet ¹ , abdominalsmerter ¹ , oppkast ¹
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Psoriasislignende utslett ¹ eller forverring av psoriasis ¹ , hudutslett ¹
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Myalgi ¹
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Seksuell dysfunksjon ¹ , nedsatt libido ¹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni ^{1,2}
<i>Undersøkelser</i>	Unormale leverfunksjonstester (LFT) ²

¹bivirkninger observert med timolol

²bivirkninger observert med bimatoprost

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Prostaglandinanalogue periorbitati (PAP)

Prostaglandinanaloger, inkludert bimatoprost, kan indusere periorbitale lipodystrofiske endringer som kan føre til fordypning av øyelokksulcus, ptose, enoftalmos, tilbaketrekking av øyelokk, involusjon av dermatochalasis og synlig sclera under iris. Endringene er vanligvis milde og kan forekomme så tidlig som en måned etter oppstart av behandling med bimatoprost/timolol, og kan forårsake nedsatt synsfelt selv uten at pasienten er klar over det. PAP er også forbundet med hyperpigmentering eller misfarging av huden rundt øynene og hypertrikose. Alle endringer har vist seg være delvis eller helt reversible ved seponering eller bytte til alternativ behandling.

Iris hyperpigmentering

Økt irispigmentering vil sannsynligvis være permanent. Pigmentendringen skyldes økt melaninnhold i melanocyttene snarere enn en økning i antall melanocytter. Langtidseffekten av økt irispigmentering er ikke kjent. Fargeendringer av iris sett ved oftalmisk administrering av bimatoprost kan være vanskelig å oppdage i flere måneder eller år. Vanligvis sprer den brune pigmenteringen rundt pupillen seg konsentrisk mot periferien av iris og hele iris eller deler blir mer brunaktig. Verken føflekker eller fregner i iris ser ut til å bli påvirket av behandlingen. Etter 12 måneder var forekomsten av irishyperpigmentering med bimatoprost 0,1 mg/ml øyedråper, oppløsning 0,5 %. Ved 12 måneder var forekomsten med bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper 1,5 % (se pkt. 4.8, tabell 2), og den økte ikke etter 3 års behandling.

Bivirkninger rapportert ved fosfatholdige øyedråper

Forkalkning på hornhinnen ved bruk av øyedråper som inneholder fosfat er rapportert i svært sjeldne tilfeller hos noen pasienter med betydelig skadet hornhinne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er usannsynlig at en lokal overdose med Bimtim vil forekomme eller være forbundet med toksisitet.

Bimatoprost

Dersom Bimtim inntas ved et uhell, kan det være nyttig å vite følgende: i 2-ukers studier på mus og rotter ga doser av bimatoprost inntil 100 mg/kg/dag ingen toksisitet. Dette tilsvarer en human ekvivalent dose på henholdsvis 8,1 og 16,2 mg/kg. Disse dosene er minst 7,5 ganger høyere enn mengden bimatoprost i en utilsiktet dose av hele innholdet i 90 enkeltdosebeholdere x 0,4 ml, 36 ml bimatoprost/timolol hos et barn på 10 kg [(36 ml*0,3 mg/ml bimatoprost)/10 kg: 1,08 mg/kg].

Timolol

Symptomer på systemisk timolol overdosering inkluderer: bradykardi, hypotensjon, bronkospasme, hodepine, svimmelhet, kortpustethet og hjertestans. En studie av pasienter med nyresvikt viste at timolol ikke er lett dialyserbart.

Ved en eventuell overdosering bør det gis symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, glaukommidler og miotika, betablokkere, timolol, kombinasjoner. ATC-kode: S01E D51

Virkningsmekanisme

Bimtim består av to virkestoff: bimatoprost og timolol. Disse to komponentene reduserer forhøyet intraokulært trykk (IOP) ved komplementære virkningsmekanismer, og den kombinerte effekten gir ytterligere reduksjon av IOP sammenlignet med enkeltkomponentene gitt alene. Bimtim har raskt innsettende effekt.

Bimatoprost er et potent okulært trykksenkende virkestoff. Det er et syntetisk prostamid, strukturelt beslektet med prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), som ikke virker via noen kjente prostaglandinreseptorer. Bimatoprost imiterer selektivt effektene til naturlig forekommende substanser, såkalte prostamider, som nylig er oppdaget. Prostamidreseptoren er imidlertid ikke blitt strukturelt identifisert enda. Virkningsmekanismen til hvordan bimatoprost reduserer intraokulært trykk hos mennesker er ved å øke avløpet av kammervann gjennom trabekelverket og bedre uveoskleralt avløp.

Timolol er en β_1 og β_2 ikke-selektiv adrenerg reseptorblokker uten signifikant intrinsisk sympatomimetisk, direkte myokardhemmende eller lokalanestetisk (membranstabiliserende) aktivitet. Timolol senker IOP ved å redusere kammervannproduksjon. Eksakt virkningsmekanisme er ikke klarlagt, men hemming av økt syklisk AMP-syntese pga. endogen betaadrenerg stimulering er sannsynlig.

Kliniske effekter

En 12-ukers (dobbelmaskert, randomisert, parallell gruppe) klinisk studie sammenlignet effekten og sikkerheten til bimatoprost-timolol enkeltdose med bimatoprost-timolol flerdoseformulering hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon. Den IOP-senkende effekten med Bimatoprost-timolol endose var ikke dårligere enn med bimatoprost-timolol (flerdoseformulering): den øvre grensen på 95% konfidensintervall for forskjellen mellom behandlingene var innenfor den forhåndsdefinerte marginen på 1,5 mm Hg ved hvert evaluerte tidspunkt (ved 0, 2 og 8 timer) i uke 12 (for primæranalysen), og også ved uke 2 og 6, for gjennomsnittlig IOP-endring fra baseline for dårligste øye (IOP for dårligste øye refererer til øyet med høyeste gjennomsnittlig diurnal IOP ved baseline)). Faktum er at den øvre grensen på 95% konfidensintervall oversteg ikke 0,14 mm Hg ved uke 12.

Begge behandlingsgruppene viste statistisk og klinisk signifikant gjennomsnittlig nedgang fra baseline i IOP for dårligste øye på alle oppfølgingstidspunkter i løpet av studien ($p < 0,001$). Gjennomsnittlige IOP-endring for dårligste øye varierte fra -9,16 til -7,98 mm Hg for bimatoprost-timolol endoseformulings-gruppen, og fra -9,03 til -7,72 mm Hg for bimatoprost-timolol flerdoseformulering-gruppen gjennom hele 12-ukersstudien.

Bimatoprost-timolol endose oppnådde også tilsvarende IOP-senkende effekt som bimatoprost-timolol flerdoseformulering med hensyn til IOP for gjennomsnittlig øye og dårligste øye intraokulært trykk ved hvert oppfølgingstidspunkt i uke 2, 6 og 12.

Basert på studier av bimatoprost-timolol flerdoseformulering, er bimatoprost-timolols IOP-senkende effekt av bimatoprost-timolol ikke dårligere enn den som oppnås ved tilleggsbehandling av bimatoprost (én gang daglig) og timolol (to ganger daglig).

Eksisterende data i litteraturen for bimatoprost-timolol flerdoseformulering tyder på at dosering om kvelden kan være mer effektivt for å senke intraokulært trykk enn dosering om morgenen. Imidlertid bør det tas hensyn til etterlevelse ved vurdering av dosering enten morgen eller kveld.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bimatoprost-timolol hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bimatoprost-timolol

Plasmakonsentrasjoner av bimatoprost og timolol ble bestemt i en crossover-studie som sammenlignet monoterapibehandlinger med bimatoprost-timolol (flerdoseformulering)-behandling hos friske frivillige. Systemisk absorpsjon av enkeltsubstansene var minimal og ble ikke påvirket av samtidig administrering i en enkeltformulering.

I to 12-måneders studier med bimatoprost-timolol flerdoseformulering hvor systemisk absorpsjon ble målt, ble det ikke sett akkumulering av noen av enkeltkomponentene.

Bimatoprost

Bimatoprost penetrerer den menneskelige hornhinnen og sklera godt *in vitro*. Etter okulær administrering er den systemiske eksponeringen av bimatoprost svært lav, uten akkumulering over tid. Etter okulær administrering av én dråpe 0,03 % bimatoprost i hvert øye én gang daglig i to uker, steg blodkonsentrasjonen til maksimum innen 10 minutter etter dosering og falt til en verdi under nedre deteksjonsgrense (0,025 ng/ml) innen 1,5 time etter dosering. Gjennomsnittlig C_{maks} og AUC_{0-24} timer var tilnærmet lik på dag 7 og 14, med henholdsvis ca. 0,08 ng/ml og 0,09 ng•time/ml, noe som indikerer at jevn legemiddelkonsentrasjon ble nådd i løpet av den første uken med okulær dosering.

Bimatoprost distribueres moderat i kroppsvev, og det systemiske distribusjonsvolumet hos mennesker ved steady-state var 0,67 l/kg. I humant blod forekommer bimatoprost hovedsakelig i plasma. Plasmaproteinbindingsgraden av bimatoprost er ca. 88 %.

Bimatoprost er den viktigste sirkulerende substansen i blodet når den når systemisk sirkulasjon etter okulær dosering. Bimatoprost gjennomgår deretter oksidasjon, N-deetylring og glukuronidering for å danne en rekke forskjellige metabolitter.

Bimatoprost elimineres primært via renal utskillelse. Inntil 67 % av en intravenøs dose administrert til friske frivillige, ble utskilt i urinen, mens 25 % av dosen ble utskilt via fæces.

Eliminasjonshalveringstiden målt etter intravenøs administrering var ca. 45 minutter, total blodclearance var på 1,5 l/time/kg.

Egenskaper hos eldre pasienter

Etter dosering to ganger daglig med bimatoprost 0,3 mg/ml var gjennomsnittlig AUC_{0-24} timer på 0,0634 ng•time/ml bimatoprost hos eldre (65 år eller eldre) signifikant høyere enn 0,0218 ng•time/ml hos friske unge voksne. Dette funnet er imidlertid ikke klinisk relevant da systemisk eksponering etter okulær dosering var svært lav både hos eldre og yngre personer. Det var ingen akkumulering av bimatoprost i blodet over tid, og sikkerhetsprofilen var tilnærmet lik hos eldre og yngre pasienter.

Timolol

Etter okulær administrering av en 0,5 % øyedråpe-oppløsning hos personer som gjennomgikk kataraktkirurgi, var maksimal timololkonsentrasjon 898 ng/ml i kammervann én time etter dosering. Deler av dosen absorberes systemisk, hvor den i høy grad metaboliseres i lever. Halveringstiden for timolol i plasma er omtrent 4 til 6 timer. Timolol metaboliseres delvis i lever, og timolol og dets metabolitter utskilles via nyrene. Timolol bindes i liten grad til plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bimatoprost-timolol

Studier av okulær toksisitet ved gjentatt dosering av bimatoprost-timolol flerdoseformulering viste ingen spesiell fare for mennesker. Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene er velkjent.

Bimatoprost

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier med gnagere viste artsspesifikk abort ved systemiske eksponeringsnivåer 33 til 97 ganger de som oppnås hos mennesker etter okulær administrering.

Aper som hadde fått okulær bimatoprost ved konsentrasjoner på $\geq 0,03$ % daglig i ett år hadde økt pigmentering av iris og reversible doserelaterte periokulære effekter, karakterisert ved fremtredende øvre og/eller nedre sulcus samt økt øyespalte. Den økte pigmenteringen av iris ser ut til å være forårsaket av økt stimulering av melaninproduksjon i melanocytene og ikke av en økning i antall melanocytter. Det er ikke observert funksjonelle eller mikroskopiske endringer relatert til de periokulære effektene, og virkningsmekanismen bak de periokulære endringene er ikke kjent.

Timolol

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Dinatriumhydrogenfosfat-heptahydrat
Sitronsyremonohydrat
Saltsyre (til pH-justering) eller
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter åpning av posen er 7 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser i forhold til temperatur. Oppbevar endosebeholderne i posen og ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endosebeholdere av polyetylen (LDPE) med lav tetthet med en avrivbar hette.

Hver endosebeholder inneholder 0,4 ml oppløsning.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

Pakninger som inneholder 6 eller 18 PET/AL/PE-posen, hver pose inneholder 5 endosebeholdere, med totalt henholdsvis 30 eller 90 endosebeholdere i en eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16127

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2025

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

24.04.2025