

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bimabloc 0,3 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Én dråpe oppløsning inneholder 9 mikrogram bimatoprost og 0,15 mg timolol (som timololmaleat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver ml oppløsning inneholder 0,05 mg benzalkoniumklorid.

Hver ml oppløsningen inneholder 0,95 mg fosfater.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Fargeløs til svakt gul oppløsning.

pH: mellom 7.0-7.6

Osmolalitet: mellom 250 – 310 mosmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering til voksne (inkludert eldre)

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

Eksisterende litteraturdata for bimatoprost+timolol tyder på at dosering om kvelden kan være mer effektivt for å senke trykket enn dosering om morgenen. Det bør imidlertid tas hensyn til sannsynligheten for etterlevelse ved vurdering av dosering enten morgen eller kveld (se pkt. 5.1).

Dersom en dose glemmes, skal behandlingen fortsette med neste dose som planlagt. Dosen bør ikke overstige én dråpe i det/de berørte øyet/øynene daglig.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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 i alderen 0 til 18 år er ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til Okulær bruk.

Hvis det brukes mer enn ett lokalt oftalmisk legemiddel, skal hver enkelt tas med minst 5 minutters mellomrom.

Ved bruk av nasolakrimal okklusjon eller lukking av øyelokkene i 2 minutter, vil den systemiske absorpsjonen reduseres. Dette kan føre til en reduksjon 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, syk-sinus-syndrom, SA-blokk, andre- eller tredjegrads AV-blokk som ikke kontrolleres med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt, kardiogent sjokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som andre legemidler som brukes lokalt i øyene kan virkestoffene (timolol/bimatoprost) i Bimabloc absorberes systemisk. Ingen økning av den systemiske absorpsjon av de enkelte virkestoffene er observert. På grunn av den beta-adrenerge komponenten timolol kan samme type kardiovaskulære, pulmonale og andre øvrige bivirkninger forekomme ved systemiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topikal oftalmisk administrering er lavere enn ved systemisk administrering. For å redusere den systemiske absorpsjonen, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

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

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

Vaskulære forstyrrelser

Pasienter med alvorlige perifere sirkulasjonsforstyrrelser (dvs. alvorlige former for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Respirasjonssykdommer

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

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

Endokrine forstyrrelser

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 hornhinnen

Oftalmiske betablokkere kan gi tørre øyne. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkere

Effekten på intraokulært trykk eller de kjente effektene av systemisk betablokkade kan forsterkes når timolol gis til pasienter som allerede får et systemisk betablokker. Responsen hos slike pasientene bør overvåkes nøye. Bruk av to lokalt virkende betablokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaksjoner

Ved bruk av betablokkere kan pasienter som har hatt atopi eller alvorlig anafylaktisk reaksjoner mot en rekke allergener, reagere kraftigere på gjentatt eksponering for slike allergener og mangle respons på vanlige adrenalindose som brukes til behandling av anafylaktiske reaksjoner.

Kordial avløsning

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

Kirurgisk anestesi

betablokkerende oftalmologiske legemidler kan blokkere betaagonist-effekten, f.eks. av adrenalin. Anestesilegen skal informeres hvis pasienten bruker timolol.

Lever

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

Okulær

Før behandling igangsettes, bør pasientene informeres om muligheten for vekst av øyevipper, mørkfarging av øyelokkshuden eller periokulær hud og økt brun irispigmentering, da dette er sett under behandling med bimatoprost og bimatoprost+timolol. Økt irispigmentering er sannsynligvis varig og kan føre til forskjeller i utseendet mellom øynene hvis bare ett øye behandles. Etter seponering av bimatoprost+timolol kan pigmenteringen av iris være permanent. Etter 12 måneders behandling med bimatoprost+timolol var forekomsten av irispigmentering 0,2 %. Etter 12 måneders behandling med bimatoprost øyedråper alene var forekomsten 1,5 % og økte ikke etter 3 års behandling. Pigmentforandringen skyldes økt melanininnhold i melanocyttene snarere enn en økning i antall melanocytter. Langtidseffekten av økt pigmentering av regnbuehinnen er ikke kjent. Fargeforandringer i iris som er observert med oftalmisk administrasjon av bimatoprost vil kanskje ikke merkes før etter flere måneder eller år. Verken nevi eller fregner på iris ser ut til å være påvirket av behandlingen. Periorbital vevspigmentering er blitt rapportert å være reversibel hos noen pasienter.

Makulaødem, inkludert cystoid makulaødem, er rapportert med bimatoprost+timolol. Bimabloc 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, retinal veneokklusjon, okulær inflammatorisk sykdom og diabetisk retinopati). Bimabloc 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 bimatoprost+timolol oppløsning gjentatte ganger kommer i kontakt med hudoverflaten. Derfor er det viktig å bruke Bimabloc i henhold til instruksjonene og unngå at den renner på kinnet eller andre hudområder.

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid

Dette legemidlet inneholder 0,05 mg benzalkoniumklorid i hver ml oppløsning. Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnens overflate. Legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og hos pasienter der hornhinnen kan være svekket. Pasienter bør overvåkes ved langvarig bruk.

Benzalkoniumklorid kan absorberes av myke kontaktlinser og kan endre fargen på kontaktlinsene. Kontaktlinser bør fjernes før bruk av dette legemidlet, men kan settes inn igjen etter 15 minutter.

Fosfater

Dette legemidlet inneholder 0,95 mg fosfater i hver ml oppløsning. Svært sjeldne tilfeller av forkalkning av hornhinnen er rapportert i forbindelse med bruk av fosfatholdige øyedråper hos enkelte pasienter med betydelig skadet hornhinne.

Andre tilstander

Bimatoprost+timolol er ikke undersøkt hos pasienter med okulære betennelsestilstander, neovaskulært, 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 én dose bimatoprost daglig kan redusere den IOP-settende effekten. Pasienter som bruker Bimabloc med andre prostaglandinanaloger bør overvåkes for endringer i intraokulære 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 markert bradykardi når oftalmisk betablokkeroppløsning administreres samtidig med orale kalsiumkanalblokkere, guanetidin, beta-adrenerge 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 blitt rapportert i noen tilfeller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av den faste kombinasjonen bimatoprost/timolol hos gravide kvinner. Bimabloc skal ikke brukes under graviditet, hvis det ikke er strengt nødvendig. For å redusere den systemiske absorpsjonen, se pkt. 4.2.

Bimatoprost

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

Timolol

Misdannede 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, respirasjonsbesvær og hypoglykemi) observert hos nyfødte når betablokkere administreres frem til fødsel. Hvis Bimabloc gis frem til fødsel, bør den nyfødte overvåkes nøye de første levedagene. Dyrestudier med timolol har vist reproduksjonstoksisitet effekter ved doser signifikant høyere enn de som vil bli brukt i klinisk praksis (se pkt. 5.3).

Amming

Timolol

Betablokkere skilles ut i morsmelk. Ved terapeutiske doser av timolol i øyedråper er det imidlertid ikke sannsynlig at tilstrekkelige mengder vil være tilstede i morsmelk til å gi kliniske symptomer på betablokade hos spedbarnet. For å redusere den systemiske absorpsjonen, se pkt. 4.2.

Bimatoprost

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

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effektene av Bimabloc på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bimatoprost+timolol har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Som ved all 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 ble rapportert i kliniske studier med bimatoprost+timolol, var begrenset til de som tidligere er rapportert for ett av virkestoffene bimatoprost og timolol. Ingen nye bivirkninger som er spesifikke for bimatoprost+timolol har vært observert i kliniske studier.

De fleste bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier med bimatoprost+timolol, var okulære, milde og ingen var alvorlige. Basert på 12-måneders kliniske data var den vanligst rapporterte bivirkningen konjunktival hyperemi (for det meste svak eller mild og antatt å være av ikke-inflammatorisk karakter) hos ca. 26 % av pasientene og den medførte seponering hos 1,5 % av pasientene.

Tabulert liste over bivirkninger

Tabell 1 viser bivirkningene som er blitt rapportert under kliniske studier med alle bimatoprost+timolol-formuleringer (flerdose og endose) (innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad) eller i perioden etter markedsføring.

Hyppigheten av de mulige bivirkningene som er oppført nedenfor, er definert ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

Sjeldne	$\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$
Svært sjeldne	$< 1/10,000$
Ikke kjent	kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data

Tabell 1

<u>Organklasser</u>	<u>Hyppighet</u>	<u>Bivirkninger</u>
<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
	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	Irritt ² , konjunktivalt ødem ² , øyelokksmerter ² , unormal følelse i øyet ¹ , astenopi, trichiasis ² , endringer og endringer i øyelokket assosiert med periorbital fettatrofi og stram hud som fører til fordypning av øyelokksulcus, øyelokksptose, enoftalmus, lagoftalmus og øyelokksretraksjon ^{1&2} , misfarging av øyevipper (formørkning) ¹
<i>Øyesykdommer</i>	Ikke kjent	Cystoid makulær ødem ² , hevelse i øyet, tåkesyn ² , ubehag i øyet
<i>Hjertesykdommer</i>	Ikke kjent	Bradykardi
<i>Karsykdommer</i>	Ikke kjent	Hypertensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Vanlige	Rhinitt ²
	Mindre vanlige	Dyspné
	Ikke kjent	Bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med eksisterende bronkospastisk sykdom) ² , astma

Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	blefaral pigmentering, hirsutisme ² , hyperpigmentering i huden (periokulær).
	Ikke kjent	Alopesi, hudmisfarging (periokulær)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Fatigue

¹bivirkninger som bar er observert med bimatoprost+timolol enkeltdoseformulering

²bivirkninger som bar er observert med bimatoprost+timolol flerdoseformulering

Som for andre oftalmiske legemidler til lokal applikasjon, absorberes Bimabloc (bimatoprost/timolol) inn i systemiske sirkulasjonen. Absorpsjon av timolol kan forårsake lignende uønskede effekter som kan ses med systemiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter lokal oftalmisk administrering er lavere enn ved systemisk administrering. For reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

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

Tabell 2

<u>Organklasser</u>	<u>Bivirkninger</u>
Forstyrrelser i immunsystemet	Systemiske allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi ¹
Psykiatriske lidelser	Depresjon ¹ , hukommelsestap ¹ , hallusinasjon ¹
Nevrologiske sykdommer	Synkope ¹ , cerebrovaskulær hendelse ¹ , økning i tegn og symptomer på myasthenia gravis ¹ , Parastesi ¹ , hjerneiskemi ¹
Øyesykdommer	Redusert korneafølsomhet ¹ , diplopi ¹ , ptose ¹ , koroidal løsning etter filtreringskirurgi (se avsnitt 4.4) ¹ , keratitt ¹ , blefarospasme ² , retinal blødning ² , uveitt ² ,
Hjertesykdommer	Atrioventrikulær blokk ¹ , hjertestans ¹ , arytmi ¹ , hjertesvikt ¹ , kongestiv hjertesvikt ¹ , brystmerter ¹ , hjertebank ¹ , ødem ¹
Karsykdommer	Hypotensjon ¹ , Raynauds fenomen ¹ , kalde hender og føtter ¹
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Forverring av astma ² , forverring av kols ² , Hoste ¹
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ^{1,2} , diaré ¹ , dyspepsi ¹ , munntørrehet ¹ , abdominalsmerter ¹ , oppkast ¹
Hud- og underhudssykdommer	Psoriasiform utslett ¹ eller forverring av psoriasis, Hudutslett ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	myalgi ¹
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Seksuell dysfunksjon ¹ , nedsatt libido ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni ^{1,2}
Undersøkelser	Unormale leverfunksjonstester (LFT) ²

¹bivirkninger observert med Timolol

²bivirkninger observert med Bimatoprost

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 legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: **Error! Hyperlink reference not valid.** www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er usannsynlig at en topikal overdose med bimatoprost+timolol forekommer eller være forbundet med toksisitet.

Bimatoprost

Dersom Bimabloc inntas ved et uhell, kan det være nyttig å vite følgende: i 2-ukers studier på rotter og mus ga orale doser av bimatoprost inntil 100 mg/kg/dag ingen toksisitet. Uttrykt i mg/m² er denne dosen minst 70 ganger høyere enn dosen på én flaske Bimabloc som svelges ved et uhell av et barn på 10 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 dialyseres lett.

Ved overdosering bør det gis symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oftalmologiske, - betablokkerende midler - ATC-kode: S01E D51

Virkningsmekanisme

Bimabloc består av to virkestoffer: bimatoprost og timolol. Disse to virkestoffene reduserer forhøyet intraokulært trykk ved komplementære virkningsmekanismer, og den kombinerte effekten gir ytterligere reduksjon av intraokulært trykk sammenlignet med hvert virkestoff gitt alene. Bimatoprost +timolol har raskt innsettende effekt.

Bimatoprost er et potent okulært hypotensivt virkestoff. Det er et syntetisk prostamid, strukturelt beslektet med prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), som ikke virker via noen kjente prostaglandinreseptorer. Bimatoprost imiterer selektivt effektene naturlig forekommende substanser, såkalte prostamider, som nylig er oppdaget. Prostamidreseptoren er imidlertid ikke blitt strukturelt identifisert enda. Virkningsmekanismen til hvordan Bimatoprost reduserer intraokulære trykk hos mennesker er ved økt drenering av kammervann gjennom trabekelverket og bedring uveoskleralt avløp.

Timolol er en beta₁ og beta₂ ikke-selektiv adrenerg reseptorblokker uten signifikant intrinsisk sympatomimetisk, direkte myokarddepressiv eller lokalanestetisk (membranstabiliserende) aktivitet. Timolol senker intraokulært trykk ved å redusere kammervannsproduksjon. Eksakt virkningsmekanisme er ikke klarlagt, men hemming av økt sykliske AMP-syntese forårsaket av endogen betaadrenerg stimulering er sannsynlig.

Kliniske effekter

Bimatoprost+timolol IOP-senkende effekt er ikke dårligere enn den som oppnås ved behandling med bimatoprost (én gang daglig) og timolol (to ganger daglig).

Eksisterende litteraturdata for bimatoprost+timolol tyder på at dosering om kvelden kan være mer effektivt for å senke intraokulært trykk enn dosering om morgenen. Det bør imidlertid bør det tas hensyn til etterlevelse ved vurdering av dosering enten morgen eller kveld.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av bimatoprost+timolol hos barn i alderen 0 til under 18 år har ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bimatoprost+timolol legemiddel

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

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

Bimatoprost

Bimatoprost penetrerer den menneskelig hornhinne og sklera *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 blodkonsentrasjonene til maksimum innen 10 minutter etter dosering og falt til en verdi under nedre deteksjonsgrense (0,025 ng/ml) innen 1,5 timer etter dosering. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-24 timer} verdier var tilnærmet lik på dag 7 og 14, rundt 0,08 ng/ml og 0,09 ng•timer/ml, noe som indikerer at jevn legemiddelkonsentrasjon ble nådd i løpet av den første uken med okulær dosering.

Bimatoprost distribuert i kroppens vev, 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%.

Etter okulær dosering er det hovedsakelig umetabolisert bimatoprost som når blodsirkulasjonen. Bimatoprost gjennomgår deretter oksidasjon, N-deetylering og glukuronidering for å danne en rekke forskjellige metabolitter.

Bimatoprost elimineres primært ved renal utskillelse, opptil 67% av en intravenøs dose som ble administrert til frivillige forsøkspersoner, ble utskilt i urinen, mens 25% av dosen ble utskilt via avføringen. Eliminasjonshalveringstiden, bestemt etter intravenøs administrasjon, var omtrent 45 minutter; total blodclearance var 1,5 l/time/kg.

Egenskaper hos eldre

Etter to ganger daglig dosering var gjennomsnittlig AUC_{0-24 timer} på 0,0634 ng•timer/ml bimatoprost hos eldre (personer på 65 år eller eldre) signifikant høyere enn 0,0218 ng•timer/ml hos friske unge voksne. Dette funnet er imidlertid ikke klinisk relevant, da systemisk eksponering etter okulær dosering var svært lav både 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% øyedråper, oppløsning hos personer som gjennomgikk kataraktkirurgi, var maksimal timololkonsentrasjon 898 ng/ml i kammerfuktigheten en 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 av leveren, med timolol og dets metabolitter som skilles ut av nyrene. Timolol bindes i liten grad til plasmaproteiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bimatoprost+timolol legemiddel

Studier av okulær toksisitet ved gjentatt dosering av bimatoprost+timolol indikerer 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, genotoksitet og karsinogenitet. Studier på gnagere viste arts-spesifikk abort ved systemiske eksponeringsnivåer som var 33- til 97-ganger de som oppnås hos mennesker etter okulær administrering.

Aper som fikk okulære bimatoprost ved konsentrasjoner på $\geq 0,03\%$ daglig i ett år, hadde økt irispigmentering og reversible doserelaterte periokulære effekter, karakterisert ved fremtredende øvre og/eller nedre sulcus samt økt øyespalte. Den økt pigmenteringen av iris ser ut til å være forårsaket av økt stimulering av melaninproduksjon i melanocytter 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 endringer er ikke kjent.

Timolol

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, genotoksitet, karsinogenitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Dinatriumfosfat (E339)
Sitronsyre monohydrat (E330)
Natriumklorid
Hydroklorsyre (E507) (for pH justering)
Natriumhydroksid (E524) (for pH justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

Holdbarhet

2 år
Etter første åpning av flasken: skal brukes innen 4 uker.

6.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se avsnitt 6.3.

6.4 Emballasje (type og innhold)

Hvit LDPE-flaske med LDPE dråpeteller og HDPE sikkerhetsforseglet skrukork.
Hver flaske inneholder 3 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser:

Esker som inneholder 1 eller 3 flasker med 3 ml oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.5 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Blumont Ofta Trading limited
33 Old Railway Road
Birkirkara, BKR 1617
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15860

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. januar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

29.01.2025