

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost Sandoz 0,3 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia.

Yksi tippa sisältää keskimäärin 7,5 mikrogrammaa bimatoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia.

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,95 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos, käytännössä partikkeliton.

pH 6,8 – 7,8; osmolaalisuus 260 – 330 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen kroonista avokulmaglaukoomaa ja kohonnutta silmänpainetta sairastavilla aikuispotilailla (ainoana lääkehoitona tai beetasalpaajien lisänä).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi tippa sairaaseen silmään kerran päivässä, iltaisin annosteltuna. Valmistetta saa annostella enintään kerran päivässä, sillä sitä tiheämpi annostelu saattaa heikentää sen silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Pediatriset potilaat:

Bimatoprostin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Bimatoprostia ei ole tutkittu potilailla, joilla on joko munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos sitä käytetään näillä potilailla. 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuoksesta valmistetuilla silmätipoilta ei ollut haitallista vaikutusta maksan toimintaan 24 kuukauden aikana potilailla, joilla oli anamneesissa lievä maksasairaus tai joiden lähtötason alaniiniaminotransferaasi- (ALT), aspartaattiaminotransferaasi- (AST) tai bilirubiiniarvo oli poikkeava.

Antotapa

Mikäli käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti silmään annosteltavaa lääkevalmistetta, on niiden antovälin oltava vähintään 5 minuuttia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bimatoprost Sandoz on kontraindisoitu potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet hoidon keskeyttämiseen johtaneen mahdollisesti bentsalkoniumkloridin aiheuttaman haittavaikutuksen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta silmäripsien kasvusta, silmäluomen ihon tummumisesta sekä värikalvon pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprostihoidon aikana. Jotkut näistä muutoksista saattavat olla pysyviä ja johtaa silmien ulkomuodon erilaisuuteen, jos vain toista silmää on hoidettu. Värikalvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää. Pigmenttimuutos johtuu melanosyyttien suurentuneesta melaniinipitoisuudesta ennemmin kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikalvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Värikalvon värimuutokset, jotka johtuvat bimatoprostin antamisesta silmään, saattavat olla havaittavissa vasta usean kuukauden tai vuoden kuluttua. Pupillien ympärillä oleva ruskea pigmentti leviää tyypillisesti samankeskeisesti kohti värikalvon reunaa, ja koko värikalvo tai osa siitä muuttuu ruskeammaksi. Hoito ei näytä vaikuttavan värikalvon luomiin eikä pisamiin. 12 kuukauden kuluttua 0,3 mg/ml:n bimatoprostiin liittyvä värikalvon pigmentaation insidenssi oli 1,5 % (ks. kohta 4.8), eikä se ollut kolmen vuoden hoidon jälkeen suurentunut. Palautuvaa periorbitaalista kudospigmentaatiota on raportoitu joillakin potilailla.

Kystoidia makulaedeemaa on raportoitu harvoin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuoksesta valmistettujen silmätippojen käytön yhteydessä. Siksi bimatoprostia on käytettävä varoen potilailla, joilla on makulaödeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. afakiapotilaat ja pseudofakiapotilaat, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä).

0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen liittyen on harvoin spontaanisti raportoitu aiempien sarveiskalvon infiltraattien uudelleenaktivoitumisesta tai silmäinfektioista. Bimatoprostia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin ollut merkittäviä silmän virusinfektioita (esim. herpes simplex) tai silmän keskikalvon tulehdus tai värikalvotulehdus.

Bimatoprostia ei ole tutkittu potilailla, joilla on tulehduksellisia silmäsairauksia, uudissuonimuodostuksen tai tulehduksen aiheuttama glaukooma, sulkukulmaglaukooma, synnyynnäinen glaukooma tai ahdaskulmaglaukooma.

Iho

Karvankasvua voi esiintyä alueilla, joissa bimatoprostiliuos joutuu toistuvasti kosketuksiin ihon kanssa. Siksi on tärkeä käyttää bimatoprostia ohjeiden mukaan ja välttää sen valumista poskelle tai muille ihoalueille.

Hengitys

Bimatoprostia ei ole tutkittu potilailla, joiden hengityselinten toiminta on heikentynyt. Saatavilla on niukasti tietoa potilaista, joilla on anamneesissa astma tai keuhkohtaumatauti. Markkinoilletulon jälkeen on kuitenkin ilmoitettu astman, hengenahdistuksen ja keuhkohtaumataudin pahenemista ja astman kehittymistä. Näiden oireiden yleisyyttä ei tunneta. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on keuhkohtaumatauti, astma tai muista systistä heikentynyt hengityselinten toiminta.

Sydän ja verisuonet

Bimatoprostia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ensimmäistä astetta vaikeampi eteiskammiokatkos tai hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuoksesta valmistettuihin silmätippoihin

liittyen on spontaanisti raportoitu rajallinen määrä bradykardiaa tai hypotensiota. Bimatoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on näille altistava matala syke tai matala verenpaine.

Muuta tietoa

Glaukoomaa tai kohonnutta silmänpainetta sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 0,3 mg/ml bimatoprostia, on osoitettu, että useamman kuin yhden päivittäisen bimatoprostiannoksen antaminen silmään voi heikentää silmänpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.5). Bimatoprostia ja samanaikaisesti jotain muuta prostaglandiiniainalogia käyttäviä potilaita on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

Bimatoprost Sandoz sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia, joka saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja voi muuttaa niiden väriä. Poista piilolinssit ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä ja laita piilolinssit takaisin 15 minuutin kuluttua.

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Sarveiskalvon bakteeritulehdusta, joka liittyy paikallisten silmävalmisteiden moniannospullojen käyttöön, on raportoitu. Potilas on epähuomiossa kontaminoinut tällaisen pullon. Useimmissa tapauksissa potilaalla on ollut samanaikainen silmänsairaus. Jos potilaalla on silmän epiteelipinnan repeämä, sarveiskalvon bakteeritulehduksen riski on suurempi.

Pullon kärki ei saa koskettaa silmää, ympäröiviä rakenteita, sormia tai mitään muuta pintaa, jotta vältetään liuoksen kontaminaatio.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa ihmisellä, sillä bimatoprostin systeeminen pitoisuus on erittäin alhainen (alle 0,2 ng/ml) 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuoksen silmään annostelun jälkeen. Jokin monista entsyymeistä tai tapahtumaketjuista aiheuttaa bimatoprostin hajoamista, eikä prekliinisissä tutkimuksissa ole havaittu vaikutuksia maksan lääkkeitä metaboloiviin entsyymeihin.

Kliinisissä tutkimuksissa bimatoprostia käytettiin samanaikaisesti useiden silmiin annosteltavien beetasalpaajien kanssa eikä yhteisvaikutuksia havaittu.

Bimatoprostin yhdistelmäkäyttöä glaukooman hoidossa ei ole arvioitu muiden glaukoomalääkkeiden kuin silmään paikallisesti annosteltavien beetasalpaajien kanssa.

Prostaglandiiniainalogien (esim. bimatoprostin) käyttö muiden prostaglandiiniainalogien kanssa voi heikentää niiden silmänpainetta alentavaa vaikutusta glaukoomaa tai kohonnutta silmänpainetta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja bimatoprostin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta emon saamilla suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Bimatoprost Sandozia ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bimatoprosti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet bimatoprostin erittyvän rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko bimatoprostihoito tai kieltäydytäänkö siitä, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Bimatoprostin vaikutuksista ihmisten suvunjakamiskykyyn ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bimatoprostilla on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Muiden silmähoitojen tavoin Bimatoprost Sandoz voi aiheuttaa näkökyvyn tilapäistä sumentumista. Ennen ajamista tai koneiden käyttöä on odotettava näön selkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on bimatoprosti 0,3 mg/ml:n silmätippahoitoa saanut yli 1800 potilasta. Kun yhdistettiin faasi III monoterapiatutkimuksesta ja bimatoprosti 0,3 mg/ml:n silmätippahoidon yhdistelmäkäytöstä saadut tiedot, yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat: silmäripsien kasvua on ollut enintään 45 %:lla potilaista ensimmäisenä hoitovuotena ja raportoitu ilmaantuvuus vähentyi 7 %:iin kahdessa vuodessa ja 2 %:iin 3 vuodessa, sidekalvon verekkyyttä (useimmiten mitätöntä tai lievää, ja pidetty ei-tulehduksellisena) enintään 44 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena ja raportoitu ilmaantuvuus vähentyi 13 %:iin kahdessa vuodessa ja 12 %:iin 3 vuodessa sekä silmän kutinaa on ollut enintään 14 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena ja raportoitu ilmaantuvuus vähentyi 3 %:iin kahdessa vuodessa ja 0 %:iin 3 vuodessa. Alle 9 % potilaista lopetti valmisteeseen käytön jonkin haittatapahtuman vuoksi ensimmäisenä hoitovuotena ja vastaava luku oli 3 % sekä 2. että 3. vuoden kohdalla.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin bimatoprosti 0,3 mg/ml:n silmätippaliuoshoidon kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiin tulon jälkeen. Suurin osa vaikutuksista kohdistui silmään ja ne olivat vakavuudeltaan joko lieviä tai kohtalaisia, mikään ei ollut vakava:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän mukaan taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Esiintyvyys</u>	<u>Haittavaikutus</u>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	tuntematon	yliherkkyysreaktio, johon kuuluu silmän allergisen reaktion löydöksiä ja oireita sekä allerginen ihottuma
<i>Hermosto</i>	yleinen	päänsärky
	melko harvinainen	pyörrytys
<i>Silmät</i>	hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyttä, silmän kutina, silmäripsien kasvu
	yleinen	pinnallinen pisteinen

		sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon haavauma, polttava tunne silmässä, silmän ärsytys, allerginen sidekalvotulehdus, silmäluomien tulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen, astenopia, sidekalvon turvotus, rikantunne, silmän kuivuus, silmäkipu, valonarkuus, runsas kyyneleritys, silmän rähmäisyys, näköhäiriöt / näön hämärtyminen, värikalvon pigmentaation lisääntyminen, silmäripsien tummuminen, silmäluomien punoitus, silmäluomien kutina
	melko harvinainen	verkkokalvon verenvuoto, uveitti, kystoidi makulaedeema, värikalvotulehdus, luomikouristus, silmäluomen retraktio, periorbitaalinen eryteema, silmäluomien turvotus
	tuntematon	epämukava tunne silmässä, periorbitaaliset ja silmäluomen muutokset, mukaan lukien silmäluomen vaon syventyminen
<i>Verisuonisto</i>	yleinen	hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	tuntematon	Astma, astman paheneminen, keuhkohtaumataudin paheneminen ja hengenahdistus
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	melko harvinainen	pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	yleinen	silmaa ympäröivän ihon pigmentaatio
	melko harvinainen	hirsutismi
	tuntematon	ihon värimuutokset silmänympärysalueella
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	melko harvinainen	astenia
<i>Tutkimukset</i>	yleinen	epänormaalit maksa-arvot

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilailla, joilla on merkittäviä sarveiskalvon vaurioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu ja on epätodennäköistä, että yliannostusta tapahtuisi silmään annosteltaessa.

Yliannostuksen jälkeen on hoidon oltava oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää. Jos bimatoprostia otetaan vahingossa suun kautta, saattaa seuraavista tiedoista olla hyötyä: kaksi viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotille ja hiirille annettiin suun kautta jopa 100 mg/kg/vrk eikä minkäänlaista toksisuutta ilmaantunut. Tämä annos, laskettuna mg/m² on ainakin 70 kertaa suurempi kuin annos, jonka 10 kg painava lapsi saisi niellessään vahingossa yhden pullollisen 0,3 mg/ml:n Bimatoprost Sandoz -silmätippaliuosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oftalmologiset lääkkeet, prostaglandiini-analogit, ATC-koodi: S01EE03

Vaikutusmekanismi

Bimatoprostin mekanismi, joka alentaa silmänpainetta ihmisellä, vaikuttaa lisäämällä trabekkelikudoksen kautta tapahtuvaa kammionesteen poistumista sekä lisäämällä uveoskleraalista ulosvirtausta.

Silmänsisäisen paineen lasku alkaa noin 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä annostelusta ja enimmäisvaikutus saavutetaan noin 8-12 tunnin kuluessa. Vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia.

Bimatoprosti on voimakas silmänpainetta alentava lääke. Se on synteettinen prostamidi, ja muistuttaa rakenteellisesti prostaglandiinia F_{2α} (PGF_{2α}), joka ei vaikuta minkään tunnetun prostaglandiini-reseptorin kautta. Bimatoprosti jäljittelee selektiivisesti hiljattain löydettyjen biosynteettisten prostamideiksi kutsuttujen aineiden vaikutuksia. Prostamidireseptorin rakennetta ei ole kuitenkaan vielä määritetty.

Kliininen teho ja turvallisuus

12 kuukauden aikuisten monoterapiassa 0,3 mg/ml:n bimatoprostilla, timololiin vertailtaessa, keskimääräinen silmänsisäisen paineen muutos aamun (klo 08:00) lähtöarvoista oli -7,9 - -8,8 mmHg. Millään tutkimuskäynnillä ei vuorokautinen keskimääräinen silmänsisäinen paine vaihdellut yli 1,3 mmHg vuorokauden aikana 12 kuukauden tutkimuksessa, eikä se ollut koskaan yli 18,0 mmHg.

Kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa 0,3 mg/ml:n bimatoprostilla, latanoprostiin verrattaessa, havaittiin tilastollisesti suurempi keskimääräinen aamusilmänpaineen lasku (-7,6 - -8,2 mmHg bimatoprostilla ja -6,0 - -7,2 mmHg latanoprostilla) jokaisella tutkimuskäynnillä. Sidekalvon hyperemiaa, silmäripsien kasvua ja silmän kutinaa esiintyi tilastollisesti merkittävästi enemmän bimatoprostilla kuin latanoprostilla, kuitenkin hoidon keskeyttäminen haittatapahtumien takia oli vähäistä, eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevä.

Verrattuna pelkkään beetasalpaajaan beetasalpaajan ja 0,3 mg/mg:n bimatoprostin käyttö yhdistelmähoitona vähensi keskimääräistä silmänsisäistä painetta aamun (klo 08:00) lähtöarvoista -6,5 - -8,1 mmHg.

Tietoa on rajoitetusti potilaista, joilla on avokulmaglaukooma, johon liittyy pseudoeksfoliatiivinen ja pigmentaarinen glaukooma tai krooninen ahdaskulmaglaukooma, johon on tehty iridotomia.

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia sydämen syketaajuuteen tai verenpaineeseen ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Bimatoprosti imeytyy ihmisen sarveiskalvon ja kovakalvon läpi helposti *in vitro*. Systeeminen altistuminen bimatoprostille on erittäin vähäistä silmään annetun annostelun jälkeen aikuisilla eikä se kumuloidu. Kun yksi tippa 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuosta oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, veren huippupitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua annostelusta ja pitoisuudet laskevat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puolessatoista tunnissa annostuksesta. Plasman huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aikakäyrän alle jäävät pinta-alat (AUC_{0-24h}) olivat samanlaiset 7. ja 14. päivänä, eli noin 0,08 ng/ml ja 0,09 ng • h/ml, osoittaen, että bimatoprostin vakaa pitoisuus saavutettiin annostelun ensimmäisellä viikolla.

Jakautuminen

Bimatoprosti jakautuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin ja ihmisen systeeminen vakaan tilan (steady-state) jakaantumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa. Bimatoprostin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 88 %.

Biotransformaatio

Verenkierrossa havaitaan pääasiallisesti bimatoprostia sen päästyä verenkiertoon silmään annostelun jälkeen. Sen jälkeen bimatoprostille tapahtuu oksidaatio, N-de-etylaatio ja glukuronidaatio, jotka saavat aikaan monenlaisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Bimatoprosti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Terveille aikuisille vapaaehtoisille annetun laskimonsisäisen annostelun jälkeen jopa 67 % erittyi virtsaan, 25 % annoksesta erittyi ulosteisiin. Eliminaation puoliintumisaika, laskettuna laskimonsisäisestä annostelusta, oli noin 45 minuuttia ja täydellinen veren puhdistuma oli 1,5 l/h/kg.

Ominaisuudet iäkkäillä potilailla

Kahdesti päivässä tapahtuneen 0,3 mg/ml:n bimatoprostin annostelun jälkeen oli bimatoprostin AUC_{0-24h} -keskiarvo 0,0634 ng • h/ml iäkkäillä (≥ 65-vuotiaat) huomattavasti korkeampi kuin vastaava arvo 0,0218 ng • h/ml nuorilla terveillä aikuisilla. Tätä löydöstä ei kuitenkaan voida pitää kliinisesti merkittävänä, sillä sekä iäkkäiden että nuorten systeeminen altistus oli erittäin vähäinen silmään annostelun jälkeen. Bimatoprosti ei akkumuloitunut vereen pitemmässäkään käytössä ja sen turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä iäkkäillä että nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen maksimialtistusta suurempia, mikä osoittaa niiden merkityksen vähäiseksi kliinisessä käytössä.

Kun apinoiden silmiin annosteltiin bimatoprostia $\geq 0,3$ mg/ml:n pitoisuuksina päivittäin 1 vuoden ajan, se lisäsi värikalvon pigmentaatiota sekä aiheutti korjautuvia annosriippuvaisia periokulaarisia muutoksia, joista tyypillisiä olivat esiin työntyvä ylempi ja/tai alempi sulcus sekä suurentunut luomirako. Värikalvon pigmentaation lisääntyminen näyttää perustuneen melaniini tuotannon stimulaatioon melanosyyteissä eikä melanosyyttien lisääntyneeseen lukumäärään. Toiminnallisia tai mikroskooppisia periokulaarisia vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei ole todettu, eikä periokulaaristen muutosten toimintamekanismeja tunneta.

Bimatoprosti ei ollut mutageeninen eikä karsinogeeninen eräissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimussarjassa.

Bimatoprosti ei heikentänyt rottien suvunjatkamiskykyä annosten ollessa jopa 0,6 mg/kg/vrk (vähintään 103-kertainen verrattuna ihmiselle tarkoitettuun altistukseen). Alkio- ja sikiötutkimuksissa havaittiin keskenmenoja mutta ei kehityshäiriöitä hiirillä ja rotilla annoksilla, jotka olivat vähintään 860-kertaisia hiirillä ja 1700-kertaisia rotilla ihmisen saamiin annoksiin verrattuna. Näillä annoksilla systeeminen altistus oli vähintään 33-kertainen hiirillä ja 97-kertainen rotilla ihmiselle tarkoitettuun altistukseen verrattuna. Perinataali- ja postnataalitutkimuksissa rotilla havaittiin emojen haittavaikutustutkimuksissa lyhentynyttä tiineysaikaa, sikiökuolemia sekä alentunutta poikasten painoa naarailla, joille oli annettu $\geq 0,3$ mg/kg/vrk (vähintään 41-kertainen annos verrattuna ihmiselle tarkoitettuun altistukseen). Poikasten neurologisiin tai käyttäytymistoimintoihin ei todettu vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Sitruunahappomonohydraatti
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi tai kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.
Avattu pakkaus: 4 viikkoa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Valkoisia LDPE -pulloja, joissa valkoinen LDPE -tiputin, suljettu valkoisella turvasulkimella varustetulla HDPE -kierrekorkilla.

Yksi pullo sisältää 2,5 ml tai 3 ml silmätippaliuosta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

- pahvikotelo, jossa on joko yksi tai kolme 2,5 ml:n liuospulloa.
- pahvikotelo, jossa on joko yksi tai kolme 3 ml:n liuospulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31279

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.03.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.09.2019