

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost Accord 0,3 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos, ei näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 6,8 - 7,8 ja osmolaliteetti 270 - 310 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

Suosittelun annos on yksi tippa oireilevaan silmään / oireileviin silmiin kerran vuorokaudessa illalla. Vuorokausiannosta ei pidä ylittää, sillä useampi anto saattaa vähentää silmänsisäistä painetta alentavaa vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Bimatoprost Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0 - 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Bimatoprost Accord -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on joko munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ja sitä on käytettävä varoen näille potilaille. Bimatoprostiliuoksesta 0,3 mg/ml valmistetuilla silmätipoilta ei ollut haitallista vaikutusta maksan toimintaan 24 kuukauden aikana potilailla, joilla oli anamneesissa lievä maksasairaus tai joiden

lähtötason alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) 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 Accord on kontraindisoitu potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet mahdollisesti bentsalkoniumkloridin aiheuttaman haittavaikutuksen, mikä on johtanut hoidon keskeyttämiseen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta silmäripsien kasvusta, silmäluomen ihon tummumisesta sekä värikalvon pigmentin lisääntymisestä, sillä näitä on havaittu bimatoprostihoidon aikana. Jotkin näistä muutoksista saattavat olla pysyviä ja johtaa silmien ulkomuodon erilaisuuteen, jos vain toista silmää hoidetaan. 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 pigmenttikasvaimiin eikä pilkkuihin. 12 kuukauden kuluttua 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen liittyvä värikalvon pigmentaation insidenssi oli 1,5 % (ks. kohta 4.8), eikä se ollut kolmen vuoden hoidon jälkeen suurentunut. Peruuntuvaa periorbitaalista kudospigmentaatiota on raportoitu joillakin potilailla.

Kystoidia makulan edeemaa on raportoitu harvoin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) 0,3 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuoksesta valmistettujen silmätippojen käytön yhteydessä. Siksi Bimatoprost Accord -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on makulan edeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. afakiapotilaat ja pseudofakiapotilaat, joilla on repeytynyt mykiön takakapseli).

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

Bimatoprost Accord -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on tulehduksellisia silmäsairauksia, uudissuonimuodostuksen tai tulehduksen aiheuttama glaukooma, sulkukulmaglaukooma, synnyntäinen glaukooma tai ahdaskulmaglaukooma.

Iho

Karvankasvua voi esiintyä alueilla, joissa Bimatoprost Accord -liuos joutuu toistuvasti kosketuksiin ihon kanssa. Siksi on tärkeä käyttää Bimatoprost Accord -valmistetta ohjeiden mukaan ja välttää sen valumista poskelle tai muille ihoalueille.

Hengitys

Bimatoprost Accord -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joiden hengityselinten toiminta on heikentynyt. Potilaista, joilla on anamneesissa astma tai keuhkohtaumatauti, on saatavana vain vähän tietoa, mutta valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu astman, hengenahdistuksen ja keuhkohtaumataudin pahenemista ja myös astman puhkeamista. Näiden oireiden yleisyys on tuntematon. Varovaisuutta on noudatettava, jos tätä hoitoa annetaan keuhkohtaumatautia tai astmaa sairastaville potilaille tai potilaille, joiden hengityselinten toiminta on heikentynyt jostakin muusta syystä.

Sydän ja verisuonet

Bimatoprost Accord -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on ensimmäistä astetta vaikeampi eteiskammiokatkos tai hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Bimatoprostiliuoksesta 0,3 mg/ml valmistettuihin silmätippoihin liittyen on spontaanisti raportoitu rajallinen määrä bradykardiaa tai hypotensiota. Bimatoprost Accord -valmistetta 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). Bimatoprost Accord -valmistetta ja samanaikaisesti jotain muuta prostaglandiiniainologia käyttäviä potilaita on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

Bimatoprost Accord 0,3 mg/ml sisältää säilöntäaineena bentsalkoniumkloridia, joka saattaa imeytyä pehmeisiin piilolaseihin. Silmien ärsytystä ja pehmeiden piilolasien värinmuutoksia voi myös esiintyä bentsalkoniumkloridin vaikutuksesta. Piilolasit on otettava pois silmistä ennen lääkkeen tiputusta ja ne voidaan panna takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

Bentsalkoniumkloridin, jota käytetään yleisesti säilytysaineena silmävalmisteissa, on raportoitu aiheuttavan pisteistä keratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Koska Bimatoprost Accord sisältää bentsalkoniumkloridia, sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut.

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

Potilaita tulee ohjeistaa, että lääkettä käyttäessä pitää varoa koskettamasta tippapullon kärjellä silmään tai sitä ympäröiviin alueisiin, jotta vältettäisiin silmävammatauti ja liuoksen kontaminaatio.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

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 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuosta käytettiin samanaikaisesti useiden silmiin annosteltavien beetasalpaajien kanssa, eikä yhteisvaikutuksia havaittu.

Bimatoprost Accord -valmisteen yhdistelmäkäyttöä glaukooman hoidossa ei ole arvioitu muiden glaukoomalääkkeiden kuin silmään paikallisesti annosteltavien beetasalpaajien kanssa.

Prostaglandiiniainalogien (esim. Bimatoprost Accord -valmisteen) käyttö muiden prostaglandiiniainalogien kanssa voi heikentää niiden silmäpainetta alentavaa vaikutusta glaukoomaa tai kohonnutta silmäpainetta 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 Accord -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bimatoprosti rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet bimatoprostin erittyvän rintamaitoon. Päätöksessä rintaruokinnan lopettamisesta tai Bimatoprost Accord -hoidon keskeyttämisestä on otettava huomioon rintaruokinnan hyöty lapselle ja hoidon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

Bimatoprostin vaikutuksista ihmisten suvunjakamiskykyyn ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisten tutkimusten aikana 1 800:a potilasta hoidettiin 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuoksella. Kun yhdistettiin vaiheen III tutkimuksessa monoterapiasta ja 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippojen yhdistelmäkäytöstä saadut tiedot, yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät haittatapahtumat 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 hyvin vähäistä tai lievää, joita ei pidetty tulehduksellisena) enintään 44 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena ja raportoitu ilmaantuvuus vähentyi 13 %:iin kahdessa vuodessa ja 12 %:iin 3 vuodessa, 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 valmisteen käytön jonkin haittatapahtuman vuoksi ensimmäisen vuoden aikana, ja uusia valmisteen käytön lopettamisia raportoitiin 3 % potilaista sekä 2. että 3. vuotena.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin Bimatoprost Accord 0,3 mg/ml:n silmätippaliuoshoidon kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiin tulon jälkeen. Suurin osa vaikutuksista kohdistui silmään, ne olivat lieviä tai kohtalaisia eikä mikään niistä ollut vakava.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$); 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.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	tuntematon	yliherkkyysoireet, johon kuuluu silmäallergia ja allergisen ihotulehduksen merkit ja oireet
Hermosto	yleiset	päänsärky
	melko harvinainen	huimaus
Silmät	erittäin yleiset	sidekalvon verekkyyttä, silmien kutina, silmäripsien kasvu
	yleiset	pisteinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon haavauma, polttava tunne silmässä, allerginen sidekalvotulehdus, silmäluomien tulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen, astenopia, sidekalvon turvotus, roskan tunne, silmän kuivuus, silmäkipu, valonarkuus, runsas kyyneleritys, silmän räjähtäisyys, näköhäiriöt /hämärtynyt näkö, värikalvon pigmentaation lisääntyminen, silmäripsien tummuminen, silmäluomien punoitus, silmäluomien kutina
	melko harvinainen	verkkokalvon verenvuoto, uveitti, kystoidi makulan edeema, värikalvotulehdus, luomikouristus, silmäluomen retraktio, periorbitaalinen eryteema, silmäluomen turvotus
	tuntematon	periorbitaaliset ja silmäluomen muutokset, mukaan lukien silmäluomen vaon syventyminen, epämiellyttävä tunne silmässä
Verisuonisto	yleiset	kohonnut verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	tuntematon	astma, astman paheneminen, keuhkohtaumataudin paheneminen ja hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	melko harvinainen	pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	yleiset	perikulaarisen ihon pigmentaatio
	melko harvinainen	hirsutismi

	tuntematon	ihon värimuutokset (silmänympärysiho)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	melko harvinainen	voimattomuus
Tutkimukset	Yleiset	epänormaalit maksa-arvot

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset:

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu erittäin harvoissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilaille, joilla on merkittäviä sarveiskalvon vaurioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivustolla: www.fimea.fi](http://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 hoidon on oltava oireenmukaista ja supportiivista. Jos Bimatoprost Accord - valmistetta 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 Accord -silmatippaliuosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oftalmologiset lääkkeet, prostaglandiiniinanalgit, 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 annosta, 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 prostaglandiinireseptorin kautta. Bimatoprosti jäljittelee selektiivisesti hiljattain löydettyjen biosynteettisten prostamideiksi kutsuttujen aineiden vaikutuksia. Prostamidireseptorin rakennetta ei ole kuitenkaan vielä määritetty.

12 kuukauden monoterapiassa aikuisilla timololiin vertailtaessa keskimääräinen silmänsisäisen paineen muutos aamun (klo 8.00) lähtöarvoista oli -7,9 ... -8,8 mmHg. Millä tahansa tutkimuskäynnillä 12

kuukauden tutkimusjakson aikana päivällä mitatut keskimääräiset silmänsisäiset paineet muuttuivat korkeintaan 1,3 mmHg päivän aikana, eivätkä ne koskaan olleet yli 18,0 mmHg.

Kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa 0,3 mg/ml:n bimatoprostilla latanoprostiin verrattaessa havaittiin tilastollisesti suurempi keskimääräinen aamusilmäpaineen 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 merkitsevästi enemmän bimatoprostilla kuin latanoprostilla, kuitenkin hoidon keskeyttäminen haittatapahtumien takia oli vähäistä, eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevä.

Pelkkään beetasalpaajaan verrattuna beetasalpaajan ja 0,3 mg/ml:n bimatoprostin käyttö yhdistelmähoitona vähensi keskimääräistä silmänsisäistä painetta aamun (klo 8.00) 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

Bimatoprost Accord -valmisteen 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 bimatoprostia oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, veren huippupitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua annosta ja pitoisuudet laskivat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puoleksatoista tunnissa annosta. Plasman huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aika-käyrän 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 jakaantuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin, ja ihmisen systeeminen vakaa tilan jakaantumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa. Bimatoprostin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 88 %.

Biotransformaatio

Verenkierrossa havaitaan pääasiassa 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 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 bimatoprosti-silmätippaliuoksen annostelun jälkeen oli bimatoprostin AUC_{0-24h} -keskiarvo 0,0634 ng •h/ml vanhuksilla (vähintään 65-vuotiaat potilaat), 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 vanhuksilla 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 periokulaarisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei ole todettu, eikä periokulaaristen muutosten toimintamekanismia tunneta.

Bimatoprosti ei ollut mutageeninen eikä karsinogeeninen *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 1 700-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 naarailta, joille oli annettu $\geq 0,3$ mg/kg/vrk (vähintään 41-kertainen verrattuna ihmisille tarkoitettuun altistukseen). Poikasten neurologisiin tai käyttäytymistoimintoihin ei todettu vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi tai kloorivetyhappo (pH-säätelyyn)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

4 viikkoa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoisia himmeitä LD-polyeteenipulloja (LDPE), joissa luontainen LDPE-suutin ja HDPE-korkki. Korkissa on peukaloinnin ilmaiseva suojarengas. Kunkin pullon täyttövolyymi on 3 ml.

Saatavana on seuraavat pakkauskoot: pahvikotelot, joissa on joko yksi, kolme tai kuusi liuospulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32426

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.2.2019