

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost STADA 0,3 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia.

Yksi tippa sisältää noin 8,4 mikrogrammaa bimatoprostia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 0,96 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.

Kirkas ja väritön liuos.

### 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.

Vain kertakäyttöön. Yksi pakkaus riittää molempien silmien hoitoon. Käyttämätön liuos on hävitettävä heti käytön jälkeen

#### *Erityisryhmät*

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. Bimatoprostiliuoksesta 0,3 mg/ml valmistetuilla silmätipoilla (moniannosmuoto) ei ollut haitallista vaikutusta maksan toimintaan 24 kuukauden aikana potilailla, joilla oli anamneesissa lievä maksasairaus tai joiden lähtötason alaniiniaminotransferaasi (ALT)-, aspartaattiamiinotransferaasi (AST)- ja/tai bilirubiiniarvo oli poikkeava.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### 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.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta prostaglandiini-analogien aiheuttamasta periorbitopatiasta (PAP) sekä värikalvon pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprostihoidon aikana. Jotkut näistä muutoksista saattavat olla pysyviä ja johtaa näkökentän kaventumiseen ja silmien ulkomuodon erilaisuuteen, jos vain toista silmää on hoidettu (ks. kohta 4.8).

Kystoidia makulaedeemaa on raportoitu melko harvoin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuoksesta valmistettujen silmätippojen (moniannosmuoto) käytön yhteydessä. Siksi bimatoprostia on käytettävä varoen potilailla, joilla on makulaedeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. afakiapotilaat ja pseudofakiapotilaat, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä).

0,3 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuokseen (moniannosmuoto) 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 suonikalvoston 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

Bimatoprosti 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

Bimatoprostia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ensimmäistä astetta vaikeampi eteis-kammiokatkos tai hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuoksesta valmistettuihin silmätippoihin (moniannosmuoto) 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 kohonnuttua 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. Bimatoprostia ja samanaikaisesti jotain muuta prostaglandiini-analogia käyttäviä potilaita on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

#### Piilolinssit

Bimatoprostia ei ole tutkittu piilolinsejä käyttävillä potilailla.

Piilolinssit on otettava pois silmistä ennen lääkkeen tiputusta ja ne voidaan panna takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa ihmisellä, sillä bimatoprostin systeeminen pitoisuus on erittäin pieni (alle 0,2 ng/ml) 0,3 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuoksen (moniannosmuoto) 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 bimatoprostisilmätippaliuosta (moniannosmuoto) 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.

Prostaglandiini-analogien (esim. bimatoprostin) käyttö muiden prostaglandiini-analogien kanssa voi heikentää niiden silmänpainetta alentavaa vaikutusta glaukoomaa tai kohonnuttua 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).

Bimatoprostia 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 ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

Bimatoprostin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

3 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa noin 29 % bimatoprosti 0,3 mg/ml -hoitoa (kerta-annosmuoto) saaneista potilaista sai haittavaikutuksia. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat sidekalvon verekkyy (useimmiten lievä ja tulehdukseton), jota esiintyi 24 %:lla potilaista ja silmien kutina, jota esiintyi 4 %:lla potilaista. Bimatoprosti 0,3 mg/ml -hoitoa (kerta-annosmuoto) saaneen ryhmän potilaista noin 0,7 % keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen takia 3 kuukauden tutkimuksen aikana.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu 0,3 mg/ml:n bimatoprostivalmisteella (kerta-annosmuoto) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiin tulon jälkeen. Useimmat haittavaikutuksista olivat silmään liittyviä ja lieviä. Vakavia haittavaikutuksia ei esiintynyt.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen  $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky.
	Tuntematon	Heitehuimaus.
Silmät	Hyvin yleinen	Sidekalvon verekkyy, prostaglandiini-analogien aiheuttama periorbitopatia.
	Yleinen	Punktaatti keratiitti, silmän ärsytys, rikantunne silmässä, silmien kuivuminen, silmäkipu, silmän kutina, silmäripsien kasvu, silmäluomen punoitus.
	Melko harvinainen	Astenopia, sidekalvon turvotus, valonarkuus, lisääntynyt kyynelvuoto, värikalvon hyperpigmentaatio, näön sumentuminen, silmäluomen kutina, silmäluomen turvotus.
	Tuntematon	Silmien räjähtäisyys, epämiellyttävä tunne silmässä.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Astma, astman paheneminen, keuhkohtaumataudin paheneminen ja hengenahdistus.
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihon hyperpigmentaatio (periokulaarinen).
	Melko harvinainen	Epänormaali karvojen kasvu.
	Tuntematon	Ihon värimuutokset (silmänympärsihon).
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien silmäallergian ja allergisen ihottuman oireet.

Verisuonisto	Tuntematon	Hypertensio.
--------------	------------	--------------

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Prostaglandiini-analogien aiheuttama periorbitopatia (PAP)*

Prostaglandiini-analogit, kuten bimatoprosti, voivat aiheuttaa periorbitaalista lipodystrofiaa, josta voi seurata silmäluomen vaon syventyminen, ptoosi, enoftalmia, luomivajaus, velton ihon surkastuminen tai kovakalvon alaosan näkyminen. Muutokset ovat tyypillisesti lieviä, ja niitä voi esiintyä jo kuukauden kuluttua bimatoprostihoidon aloittamisesta. Lisäksi näkökenttä voi kaventua potilaan itse sitä havaitsematta. PAP liitetään myös silmänympärysihon hyperpigmentaatioon tai värimuutokseen ja hypertrikoosiin. Kaikkien muutosten on havaittu peruuntuvan osittain tai kokonaan, kun hoito lopetetaan tai hoitoa vaihdetaan.

#### *Värikalvon hyperpigmentaatio*

Värikalvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää. Pigmenttimuutos johtuu melanosyyttien suurentuneesta melaniinipitoisuudesta ennen 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 samankeskisesti kohti värikalvon reunaa, ja koko värikalvo tai osa siitä muuttuu ruskeammaksi. Hoito ei näytä vaikuttavan värikalvon luomiin eikä pisamiin. 12 kuukauden kuluttua 0,1 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuokseen liittyvän värikalvon hyperpigmentaation insidenssi oli 0,5 %. 12 kuukauden kuluttua 0,3 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuokseen liittyvä insidenssi oli 1,5 % (ks. kohta 4.8, taulukko 2), eikä se ollut kolmen vuoden hoidon jälkeen suurentunut.

Kliinisissä tutkimuksissa bimatoprosti 0,3 mg/ml -hoitoa (moniannosmuoto) on saanut yli 1 800 potilasta. Kun yhdistettiin faasin III monoterapiatutkimuksesta ja 0,3 mg/ml:n bimatoprostivalmisteen (moniannosmuoto) yhdistelmäkäytöstä saadut tiedot, yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat:

- silmäripsien kasvu, enintään 45 %:lla potilaista ensimmäisenä hoitovuotena. Uusien tapausten ilmaantuvuus väheni 7 %:iin kahdessa vuodessa ja 2 %:iin 3 vuodessa
- sidekalvon verokkyys (useimmiten mitätön ja lievä, ja pidetty ei-tulehduksellisena) enintään 44 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena. Uusien tapausten ilmaantuvuus väheni 13 %:iin kahdessa vuodessa ja 12 %:iin 3 vuodessa
- silmän kutina, jota on esiintynyt enintään 14 %:lla potilaista ensimmäisenä hoitovuotena. Uusien tapausten ilmaantuvuus vähentyi 3 %:iin kahdessa vuodessa ja 0 %:iin 3 vuodessa.

Alle 9 % potilaista keskeytti valmisteen käytön jonkin haittatapahtuman vuoksi ensimmäisen hoitovuoden aikana. Keskeyttämisten ilmaantuvuus oli 3 % sekä 2. että 3. vuoden kohdalla.

Taulukossa 2 on esitetty haittavaikutukset, joita havaittiin bimatoprosti 0,3 mg/ml - moniannosmuodolla tehdyssä 12 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, mutta joita ilmoitettiin tiheämmin kuin bimatoprosti 0,3 mg/ml -kerta-annosmuodon käytön yhteydessä. Useimmat haittavaikutuksista olivat silmään liittyviä ja joko lieviä tai keskivaikeita. Vakavia haittavaikutuksia ei esiintynyt.

### **Taulukko 2**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hermosto	Yleinen	Päänsärky.
Silmät	Hyvin yleinen	Silmän kutina, silmäripsien kasvu.
	Yleinen	Astenopia, sidekalvon turvotus, valonarkuus,

		silmien vetisyys, värikalvon pigmentaation lisääntyminen, näön sumentuminen.
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Silmäluomen kutina.

Bimatoprosti 0,3 mg/ml -kerta-annosmuodon käytön yhteydessä havaittujen haittavaikutusten lisäksi taulukossa 3 on esitetty muita haittavaikutuksia, joita on havaittu bimatoprosti 0,3 mg/ml -moniaannosmuodon käytön yhteydessä. Useimmat haittavaikutuksista olivat silmään liittyviä ja joko lieviä tai keskivaikeita. Vakavia haittavaikutuksia ei esiintynyt.

### Taulukko 3

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hermosto	Melko harvinainen	Heitehuimaus.
Silmät	Yleinen	Sarveiskalvon haavauma, polttava tunne silmässä, allerginen sidekalvotulehdus, luomitulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen, silman rähmäisyys, näköhäiriöt, silmäripsien tummuminen.
	Melko harvinainen	Verkkokalvon verenvuoto, uveiitti, kystoidi makulaedeema, värikalvotulehdus, luomikouristus, silmäluomen retraktio.
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio.
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi.
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Periorbitaalinen eryteema.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Astenia.
Tutkimukset	Yleinen	Epänormaalit maksa-arvot.

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset: Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja niille potilaille, jolla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Tietoa yliannostuksesta ihmisillä ei ole saatavissa ja on epätodennäköistä, että yliannostusta tapahtuisi silmään annosteltaessa.

Yliannostustapauksessa hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää. Jos Bimatoprost Stada -valmistetta otetaan vahingossa suun kautta, saattaa seuraavista tiedoista olla hyötyä: Lyhytaikaisissa rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa suun kautta (letkuruokinnalla) annetut, jopa 100 mg/kg:n vuorokausiannokset eivät aiheuttaneet mitään toksisuutta. Tämä annos on ainakin 22 kertaa suurempi kuin annos, jonka 10 kg painava lapsi saisi niellessään vahingossa Bimatoprost Stada -valmisteen pakkauksen koko sisällön (30 x 0,4 ml kerta-annospakkausta; 12 ml).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien 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  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), 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

12 viikkoa kestäneessä (kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa) kliinisessä tutkimuksessa verrattiin bimatoprosti 0,3 mg/ml -kerta-annosvalmisteen ja bimatoprosti 0,3 mg/ml -moniannosvalmisteen tehoa ja turvallisuutta.

Bimatoprosti 0,3 mg/ml -kerta-annosvalmisteen silmänpainetta alentava teho ei ollut heikompi kuin bimatoprosti 0,3 mg/ml -moniannosvalmisteen, kun kyseessä oli suurin silmänpaineen muutos perusarvoon verrattuna glaukoomasta ja kohonneesta silmänpaineesta kärsivillä potilailla.

Bimatoprosti 0,3 mg/ml -kerta-annosvalmisteen keskimääräinen silmänpainetta alentava teho oli myös yhtä hyvä kuin bimatoprosti 0,3 mg/ml -moniannosvalmisteen jokaisen seurannan yhteydessä viikoilla 2, 6 ja 12.

12 kuukauden aikuisten monoterapiassa 0,3 mg/ml:n (moniannosvalmisteella) 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 (moniannosvalmisteella) 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 merkitsevästi enemmän bimatoprostilla kuin latanoprostilla, kuitenkin hoidon keskeyttäminen haittatapahtumien takia oli vähäistä, eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevä.

Verrattuna pelkkään beetasalpaajaan, beetasalpaajan ja 0,3 mg/ml:n bimatoprostin (moniannosvalmiste) 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 pseudoekfoliatiivinen 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 Farmakokinetiikka**

### 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 bimatoprostia oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, huippupitoisuudet veressä saavutettiin 10 minuutin kuluttua annostelusta ja pitoisuudet laskivat määrittämysrajan (0,025 ng/ml) alle puolessatoista tunnissa annostelusta. Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) 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 silmään annostelun ensimmäisellä viikolla.

### Jakautuminen

Bimatoprosti jakaantuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin ja ihmisen systeeminen vakaa tilan (steady-state) 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 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 vanhuksilla ( $\geq 65$ -vuotiaat) huomattavasti suurempi 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 todettu, eikä tiedetä millä vaikutusmekanismilla periokulaariset muutokset syntyvät.

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

Bimatoprosti ei heikentänyt rottien hedelmällisyyttä 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 annos verrattuna ihmiselle tarkoitettuun altistukseen). Poikasten neurologisiin tai käyttäytymistoimintoihin ei todettu vaikutusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Ennen pussin avaamista: 2 vuotta  
Avatun pussin kerta-annospakkaukset on käytettävä 7 vuorokauden kuluessa.  
Avattu kerta-annospakkaus on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pussissa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

LD-polyeteenistä valmistettu kerta-annospakkaus kuorittavassa PET/alumiini/PE-pussissa. Yhdessä pussissa on 5 kerta-annospakkausta.

Yksi kerta-annospakkaus sisältää 0,4 ml liuosta

Saatavana ovat seuraavat pakkaus koot:

30 x 0,4 ml (6 pussia, yhdessä pussissa on 5 kerta-annospakkausta)  
90 x 0,4 ml (18 pussia, yhdessä pussissa on 5 kerta-annospakkausta)  
100 x 0,4 ml (20 pussia, yhdessä pussissa on 5 kerta-annospakkausta)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

36703

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. tammikuuta 2022

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.02.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bimatoprost STADA 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost.

En droppe innehåller cirka 8,4 mikrogram bimatoprost.

#### Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,96 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.  
Klar, färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck vid kroniskt glaukom med öppen kammarvinkel och okulär hypertension hos vuxna (som monoterapi eller som tilläggsterapi till betablockerare).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Rekommenderad dos är en droppe i det (de) berörda ögat (ögonen) en gång dagligen, på kvällen. Dosen får inte överskrida en gång per dag, eftersom tätare doseringsintervall kan ge sämre trycksänkande effekt.

Endast avsett för engångsbruk, en behållare räcker till att behandla båda ögonen. Eventuell oanvänd lösning skall kasseras omedelbart efter användning.

##### *Särskilda populationer*

##### Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Bimatoprost har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, hade ingen önskad effekt på leverfunktionen efter 24 månader hos patienter med tidigare lätt nedsatt leverfunktion eller onormala alaninaminotransferas- (ALAT), aspartataminotransferas- (ASAT) och/eller bilirubinvärden vid baslinjen.

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för bimatoprost för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.

#### Administreringssätt

Vid samtidig användning av flera topikala ögonläkemedel skall vart och ett av dessa administreras med minst 5 minuters mellanrum.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Okulärt

Innan behandlingen inleds bör patienterna upplysas om risken för prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP) och ökad irispigmentering, eftersom dessa förändringar har iakttagits under behandling med bimatoprost. En del av dessa förändringar kan vara bestående och kan leda till försämrat synfält och skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas (se avsnitt 4.8).

Cystiskt makulaödem har rapporterats i enstaka fall ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) efter behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning. Försiktighet bör därför iaktas vid användande av bimatoprost hos patienter med kända riskfaktorer för makulaödem (t.ex. afaka patienter, pseudofaka patienter med en bakre kapselruptur).

Det har förekommit sällsynta och spontana rapporter om återaktivering av tidigare infiltrat i hornhinnan eller ögoninfektioner vid användning av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning. Bimatoprost bör användas med försiktighet hos patienter där det finns en bakgrund av tidigare signifikanta virala ögoninfektioner (t.ex. herpes simplex) eller uveit/irit.

Bimatoprost har inte studerats vid inflammatoriska tillstånd i ögat, neovaskulära, inflammatoriska, glaukom med stängd kammarvinkel, kongenitalt glaukom eller trångvinkelglaukom.

#### Hud

Det finns risk för hårväxt i områden där bimatoprost kommer i upprepad kontakt med hudens yta. Det är därför viktigt att applicera bimatoprost enligt instruktionerna och se till att det inte rinner ned på kinden eller andra hudområden.

#### Andningsorgan

Bimatoprost har inte studerats på patienter med nedsatt lungfunktion. Medan det finns begränsad information om patienter med astma eller KOL i anamnesen, har exacerbation rapporterats för astma, dyspné och KOL, samt rapporter av astma efter att läkemedlet blivit godkänt på marknaden. Frekvensen av dessa symtom är inte känd. Patienter med KOL, astma eller nedsatt lungfunktion på grund av andra tillstånd ska behandlas med försiktighet.

#### Hjärt-kärlsystem

Bimatoprost har inte studerats på patienter med AV-block allvarligare än 1:a graden eller okontrollerad hjärtsvikt. Ett begränsat antal spontana rapporter om bradykardi eller hypotension har setts vid användande av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning. Bimatoprost bör användas med försiktighet av patienter predisponerade för låg hjärtfrekvens eller lågt blodtryck.

#### Övrig information

I studier av bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulär hypertension, har det visats att mer frekvent exponering av ögat för mer än en dos av bimatoprost dagligen kan sänka den IOP-sänkande effekten. Patienter som samtidigt använder bimatoprost och andra prostaglandinanaloger ska övervakas avseende risken för intraokulära tryckförändringar.

#### Kontaktlinser

Bimatoprost har inte studerats hos patienter som bär kontaktlinser. Kontaktlinser bör avlägsnas före administrering och kan sättas in igen 15 minuter efter administrering.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner med andra läkemedel är att förvänta hos människa eftersom systemkoncentrationer av bimatoprost är extremt låga (mindre än 0,2 ng/ml) efter topikal användning av bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning). Bimatoprost biotransformeras via ett antal olika enzymer och banor. I prekliniska studier har inga effekter observerats på de enzysystem i levern som metaboliserar läkemedel.

Vid kliniska studier användes bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) samtidigt med ett antal olika topikala betablockerande läkemedel utan tecken på interaktioner mellan läkemedlen.

Samtidig användning av bimatoprost och andra medel mot glaukom förutom topikala betablockerare har inte utvärderats vid adjunktiv glaukombehandling.

Patienter med glaukom eller okulär hypertension löper risk för att den IOP-sänkande effekten av prostaglandinanaloger (t.ex. bimatoprost) reduceras vid samtidig användning av andra prostaglandinanaloger (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med bimatoprost saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga maternotoxiska doser (se avsnitt 5.3).

Bimatoprost skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

Det är okänt om bimatoprost utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av bimatoprost i bröstmjolk. Ett beslut måste tas om huruvida man bör avbryta amningen eller avbryta bimatoprostbehandlingen, med tanke på vilken nytta barnet har av amningen och vilken nytta modern har av bimatoprostbehandlingen.

##### Fertilitet

Det finns inga data om vilken effekt bimatoprost har på human fertilitet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bimatoprost har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid all behandling med ögonläkemedel bör patienten, om det uppstår tillfällig dimsyn vid instillation, vänta tills synen klarnar innan han eller hon kör eller använder maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

I en 3-månadersstudie upplevde cirka 29 % av patienterna som behandlades med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var konjunktival hyperemi (oftast lindrig och av icke-inflammatorisk natur) hos 24 % av patienterna och ögonklåda hos 4 % av patienterna. Cirka 0,7 % av patienterna i gruppen som behandlades med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos avbröt behandlingen på grund av biverkningar i 3-månadersstudien.

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska prövningar med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos eller under perioden efter godkännandet för försäljning. De flesta var lokala, milda till måttliga, och inga var allvarliga:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1**

Organsystemsklass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	mindre vanliga	huvudvärk
	ingen känd frekvens	yrsel
Ögon	mycket vanliga	konjunktival hyperemi, prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati
	vanliga	punktat keratit, ögonirritation, främmandekroppskänsla, torra ögon, ögonsmärta, klåda i ögonen, ögonfranstillväxt, ögonlockserytem
	mindre vanliga	astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, ökad tårbildning, hyperpigmentering av iris, dimsyn, ögonlocksklåda, ögonlocksödem
	ingen känd frekvens	ögonsekretion, obehag i ögat
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	ingen känd frekvens	astma, exacerbation av astma, exacerbation av KOL och dyspné
Hud och subkutan vävnad	vanliga	hyperpigmentering (periokulär hud)
	mindre vanliga	onormal hårväxt
	ingen känd frekvens	missfärgning av huden (periokulärt)
Immunsystemet	ingen känd frekvens	överkänslighetsreaktion inklusive tecken och symtom på ögonallergi och allergisk dermatit
Blodkärl	ingen känd frekvens	hypertoni

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP)*

Prostaglandinanaloger, inklusive bimatoprost kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksfåran, ptos, enoftalmus, ögonlocksretraktion, involution av dermatokalas och inferior scleral show. Förändringarna är vanligtvis milda, kan inträffa så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med bimatoprost och kan orsaka ett försämrat synfält även om inte patienten märker av det. PAP är även associerat med periokulär hyperpigmentering eller missfärgning av hud och hypertrikos. Alla förändringar har observerats vara delvis eller helt reversibla vid utsättning eller byte till andra behandlingar.

### *Hyperpigmentering av iris*

Ökad irispigmentering blir sannolikt permanent. Pigmenteringsförändringen beror på ett ökat melanininnehåll i melanocyterna snarare än ett ökat antal melanocyter. De långsiktiga effekterna av ökad irispigmentering är inte kända. Det kan dröja flera månader till år innan färgförändringar av iris som ses vid oftalmisk administrering av bimatoprost i ögat blir märkbara. Den bruna pigmenteringen runt pupillen sprids vanligen koncentriskt mot iris utkant och hela eller delar av iris blir brunare. Varken nevi eller fräknar på iris verkar påverkas av behandlingen. Efter 12 månader var incidensen för hyperpigmentering av iris 0,5 % med bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning. Efter 12 månader var incidensen 1,5 % med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (se avsnitt 4.8, tabell 2) och ökade inte under 3 års behandling.

Mer än 1800 patienter har behandlats med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning). I sammanfattande data från III monoterapi och adjunktiv behandling av bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning), var de mest frekvent rapporterade biverkningarna:

- ögonfranstillväxt i upp till 45 % under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 7 % vid 2 år och 2 % vid 3 år
- konjunktival hyperemi (mestadels skönjbar till mild och bedömd att vara av icke-inflammatorisk natur) hos upp till 44 % under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 13 % vid 2 år och 12 % vid 3 år
- ögonklåda hos upp till 14 % av patienterna under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 3 % vid 2 år och 0 % vid 3 år.

Mindre än 9 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar under första året, incidensen av ytterligare patienter som avbröt behandlingen var 3 % både vid 2 och 3 år.

I tabell 2 anges biverkningar som sågs i en 12-månadersstudie av bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) men rapporterades vid en högre frekvens än vid bimatoprost 0,3 mg/ml (engångsdos). De flesta rörde ögonen, var lindriga till måttliga, och inga var allvarliga.

**Tabell 2**

Organsystemsklass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	huvudvärk
Ögon	mycket vanliga	ögonklåda, ögonfranstillväxt
	vanliga	astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, tårbildning, ökad pigmentering av iris, dimsyn
Hud och subkutan vävnad	vanliga	ögonlocksklåda.

Förutom de biverkningar som ses vid engångsdos med bimatoprost 0,3 mg/ml anger tabell 3 ytterligare biverkningar som sågs vid bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning). De flesta rörde ögonen, var lindriga till måttliga, och inga var allvarliga.

**Tabell 3**

Organsystemsklass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	mindre vanliga	yrsel

Ögon	vanliga	korneal erosion, ögonsveda, allergisk konjunktivit, blefarit, försämrad synskärpa, ögonsekretion, synstörning, mörknade ögonfransar
	mindre vanliga	näthinneblödning, uveit, cystiskt makulaödem, irit, blefarospasm, ögonlocksretraktion
Blodkärl	vanliga	hypertoni
Mag-tarmkanalen	mindre vanliga	illamående
Hud och subkutan vävnad	ingen känd frekvens	periorbitalt erytem
Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället	mindre vanliga	asteni
Undersökningar	vanliga	avvikande leverfunktionsprover

Rapporterade biverkningar med ögondroppar innehållande fosfat:

Förkalkning av hornhinnan i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfat har i mycket sällsynta fall rapporterats hos ett antal patienter med signifikant skadade hornhinnor.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns inga uppgifter om överdosering hos människor, och det är inte sannolikt att det inträffar vid okulär användning.

Om överdosering inträffar, bör behandlingen vara symptomatisk och stödjande. Om engångsdos med Bimatoprost Stada 0,3 mg/ml förtärs av misstag kan följande information vara till nytta: orala (genom sondmatning) doser på upp till 100 mg/kg/dagligen av bimatoprost gav på kort sikt ingen toxicitet i studier på mus och råttor. Dosen är minst 22 gånger högre än en oavsiktlig dos av hela innehållet i en förpackning Bimatoprost Stada 0,3 mg/ml engångsdos (30x0,4 ml endosbehållare; 12 ml) hos ett barn på 10 kg.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, prostaglandinanaloger



ATC-kod: S01EE03.

### Verkningsmekanism

Den verkningsmekanism genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människor är att öka utflödet av kammarvatten genom trabekelverket och förbättra uveoskleralt utflöde. Reduktionen av det intraokulära trycket börjar cirka 4 timmar efter den första administreringen, och maximal effekt uppnås inom cirka 8-12 timmar. Effekten varar i minst 24 timmar.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande substans. Den är en syntetisk prostamid, som är strukturellt relaterad till prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) men som inte verkar via någon känd prostaglandinreceptor. Bimatoprost hämmar selektivt effekterna av nyligen upptäckta biosyntetiserade substanser kallade prostamider. Prostamidreceptorn har emellertid inte strukturellt identifierats ännu.

### Klinisk effekt

I en 12 veckors klinisk studie (dubbelblind, randomiserad, i parallella grupper) jämfördes effekten och säkerheten av bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning). I jämförelse med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) uppnådde bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos en IOP-sänkande effekt som inte var sämre (non inferior) mätt från baslinjen på det sämsta ögat hos patienter med glaukom eller hypertension. Bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos uppnådde också en likvärdig IOP-sänkande effekt som bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) för medel-IOP vid varje uppföljning vid vecka 2, 6 och 12.

Under 12 månaders monoterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) på vuxna, i jämförelse med timolol, var medelförändringen i intraokulärt tryck på morgonen (08:00), jämfört med baslinjen, i intervallet -7,9 till -8,8 mmHg. Inte vid något besök under 12-månaders försöksperiod varierade uppmätt genomsnittligt ögontryck på dygnsbasis mer än 1,3 mmHg under dagen, och det var aldrig högre än 18,0 mmHg.

I en 6 månaders jämförande klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning), i jämförelse med latanoprost, observerades en statistiskt överlägsen sänkning av det genomsnittliga intraokulära trycket på morgonen (-7,6 till -8,2 mmHg för bimatoprost jämfört med -6,0 till -7,2 mmHg för latanoprost) vid samtliga undersökningar under studien. Konjunktival hyperemi, tillväxt av ögonfransar och ögonklåda förekom statistiskt signifikant oftare för bimatoprost jämfört med latanoprost, dock var andelen patienter som avbröt behandlingen p.g.a. biverkningar låg och utan statistiskt signifikant skillnad.

Vid jämförelse med behandling med enbart betablockerare, sänkte tilläggsbehandling med betablockerare och bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) det genomsnittliga intraokulära trycket på morgonen (08:00) med -6,5 till -8,1 mmHg.

Begränsad erfarenhet är tillgänglig hos patienter med öppenvinkelglaukom och samtidigt pseudoexfoliationer och pigmentglaukom, och kroniskt trångvinkelglaukom med öppen iridotomi.

Inga kliniskt relevanta effekter på hjärtfrekvens och blodtryck har observerats vid kliniska försök.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt av bimatoprost för barn under 18 år har inte fastställts.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Bimatoprost penetrerar humankornea och sklera väl *in vitro*. Efter okulär användning på vuxna är systemexponeringen för bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering med tiden. Efter administrering en gång om dagen av en droppe 0,3 mg/ml bimatoprost i båda ögonen under två veckor, var blodkoncentrationen högst inom 10 minuter efter doseringen och sjönk under

detektionsgränsen (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena av  $C_{max}$  och  $AUC_{0-24 \text{ tim}}$  var likartade på dag 7 och 14 vid cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng·h/ml, vilket indikerar att en jämn bimatoprostkoncentration uppnåddes under första veckan av okulär dosering.

#### Distribution

Bimatoprost distribueras måttligt i kroppens vävnader och den systemiska distributionsvolymen hos människa vid jämviktskoncentration var 0,67 l/kg. I humant blod finns bimatoprost huvudsakligen i plasman. Plasmaproteinbindningen av bimatoprost är ungefär 88 %.

#### Metabolism

Bimatoprost föreligger till största del ometaboliserad när den når systemcirkulationen efter okulär administrering. Bimatoprost genomgår därefter oxidation, N-deetylering och glukuronidering för att bilda en mångfald metaboliter.

#### Eliminering

Bimatoprost elimineras primärt renalt, upp till 67 % av en intravenös dos till friska frivilliga vuxna utsöndrades med urinen, 25 % utsöndrades med avföringen. Halveringstiden för elimination, efter intravenös administration, uppmättes till cirka 45 minuter, total blodclearance var 1,5 l/h/kg.

#### Karakteristika hos äldre patienter

Efter dosering med bimatoprost 0,3 mg/ml två gånger dagligen var medelvärdet av  $AUC_{0-24 \text{ tim}}$  på 0,0634 ng·h/ml bimatoprost hos äldre (65 år eller över) betydligt högre än 0,0218 ng·h/ml hos unga friska vuxna. Detta resultat är dock inte kliniskt relevant, eftersom systemexponering hos både äldre och yngre försökspersoner förblev mycket låg vid okulär användning. Det förekom ingen ackumulering av bimatoprost i blodet med tiden och säkerhetsprofilen var likartad hos äldre och yngre patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Apor som fått bimatoprost okulärt i koncentrationer  $\geq 0,3$  mg/ml dagligen under 1 år fick en ökning i irispigmentering och reversibla dosrelaterade periokulära effekter karakteriserade av utstående övre och/eller nedre sulcus och utvidgning av *rima palpebrarum*. Ökad irispigmentering verkar bero på ökad stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna och inte på en ökning av melanocytantalet. Inga funktionella eller mikroskopiska förändringar relaterade till de periokulära effekterna observerades och verkningsmekanismen för de periokulära förändringarna är okänd.

En rad studier *in vitro* och *in vivo* visar ingen mutagen eller karcinogen effekt av bimatoprost.

Bimatoprost försämrade inte fertiliteten hos råttor vid doser upp till 0,6 mg/kg/dag (minst 103 gånger den avsedda humana exponeringen). Vid studier av embryo/fosterutveckling sågs abortering men inga effekter på fosterutveckling hos möss eller råttor vid doser som var minst 860 respektive 1 700 gånger högre än dos för människa. Dessa doser resulterade i systemiska exponeringar som var minst 33 respektive 97 gånger högre än avsedd human exponering. Vid peri/postnatala studier på råttor, orsakade toxicitet hos moderdjuret reducerad dräktighetstid, fosterdöd och en lägre födelsevikt vid doser  $\geq 0,3$  mg/kg/dag (minst 41 gånger högre än avsedd human exponering). Avkommans neurobeteendefunktioner påverkades inte.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Natriumfosfat dibasisk heptahydrat  
Citronsyra monohydrat  
Saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

Före första öppningen av påsen: 2 år  
När dospåsen har öppnats ska endosbehållarna användas inom 7 dagar.  
Endosbehållare måste användas omedelbart efter öppnandet, eventuell kvarvarande produkt måste kasseras.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen och i påsen. Ljuskänslig.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Endosbehållare av lågdensitetspolyeten i påsar av PET/aluminium/PE som innehåller 5 endosbehållare.

Varje endosbehållare innehåller 0,4 ml lösning.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:  
30 x 0,4 ml (6 påsar med 5 endosbehållare)  
90 x 0,4 ml (18 påsar med 5 endosbehållare)  
100 x 0,4 ml (20 påsar med 5 endosbehållare)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36703

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10 januari 2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.02.2022