

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 prostaglandiiniainanalogien aiheuttamasta periorbitopatiasta (PAP) sekä värikalvon pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprostihoidon aikana. Jotkin näistä muutoksista saattavat olla pysyviä ja johtaa näkökentän kaventumiseen erilaisuuteen, jos vain toista silmää on hoidettu (ks. kohta 4.8).

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 silmävammata 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 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 saamalla 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 verokkyttä (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 valmisteiden käytön jonkin haittatapahtuman vuoksi ensimmäisen vuoden aikana, ja uusia valmisteiden 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 | yliherkkyysreaktio, johon kuuluu silmäallergian ja allergisen ihotulehduksen merkit ja oireet |
| Hermosto | yleiset | päänsärky |
| | melko harvinainen | huimaus |
| Silmät | erittäin yleiset | sidekalvon verekkyyys, silmien kutina, silmäripsien kasvu, prostaglandiini-analogien aiheuttama periorbitopatia |
| | 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 | 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 | periokulaarisen ihon pigmentaatio |
| | melko harvinainen | hirsutismi |
| | tuntematon | ihon värimuutokset (silmänympärysiho) |

| | | |
|--|-------------------|--------------------------|
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | melko harvinainen | voimattomuus |
| Tutkimukset | Yleiset | epänormaalit maksa-arvot |

Valikoitujen hättavaikutusten kuvaus

Prostaglandiiniainalogien aiheuttama periorbitopatia (PAP)

Prostaglandiiniainalogit, kuten Bimatoprost Accord, 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 Bimatoprost Accord -hoidon 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.

Värikanvon hyperpigmentaatio

Värikanvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää. Pigmenttimuutos johtuu melanosyyttien suurentuneesta melaniinipitoisuudesta enemmän kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikanvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Värikanvon värimuutokset, jotka johtuvat bimatoprostin antamisesta silmään, saattavat olla havaittavissa vasta usean kuukauden tai vuoden kuluttua. Pupillien ympärillä oleva ruskea pigmentti leviää tyypillisesti samankeskeisesti kohti värikanvon reunaa, ja koko värikanvo tai osa siitä muuttuu ruskeammaksi. Hoito ei näytä vaikuttavan värikanvon luomiin eikä pisamiin. 12 kuukauden kuluttua 0,1 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen liittyvän värikanvon hyperpigmentaation insidenssi oli 0,5 %. 12 kuukauden kuluttua 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen liittyvä insidenssi oli 1,5 % (ks. kohta 4.8, taulukko 2), eikä se ollut kolmen vuoden hoidon jälkeen suurentunut.

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut hättavaikutukset:

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

Epäillyistä hättavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhullon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättavaikutuksista www.fimea.fi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden hättavaikutusrekisteri, 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 -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 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 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), 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.

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 häiritsevien takia oli vähäistä, eikä ero ollut tilastollisesti merkitsevää.

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 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 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 puolestoista 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 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 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 melaniinituotannon 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 naarailla, 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 suojarahkas. 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

16.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bimatoprost Accord 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml lösning innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar färglös lösning, fri från partiklar

Lösningen har ett pH på 6,8 – 7,8 och en osmolalitet på 270 - 310 mOsm/ kg.

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.

Pediatrik population:

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

Patienter med lever- eller njursvikt:

Bimatoprost Accord har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. En 0,3 mg/ml lösning ögondroppar med bimatoprost 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.

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.

Bimatoprost Accord är kontraindicerad hos patienter som tidigare har haft en misstänkt biverkning mot bensalkoniumklorid vilket har lett till avbruten behandling.

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 iakttagas vid användande av Bimatoprost Accord 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 Accord bör användas med försiktighet hos patienter där det finns en bakgrund av tidigare signifikanta virala ögoninfektioner (t.ex. herpes simplex) eller uveit/irit.

Bimatoprost Accord 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 Accord lösning kommer i upprepad kontakt med hudens yta. Det är därför viktigt att applicera Bimatoprost Accord enligt instruktionerna och se till att det inte rinner ned på kinden eller andra hudområden.

Andningsorgan

Bimatoprost Accord 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 Accord har inte studerats på patienter med AV-block allvarligare än 1:a graden eller okontrollerad hjärtsvikt. Ett begränsat antal spontana rapporter om bradykardi eller högt blodtryck har setts vid användande av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning. Bimatoprost Accord 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 (se avsnitt 4.5). Patienter som samtidigt använder bimatoprost och andra prostaglandinanaloger ska övervakas avseende risken för intraokulära tryckförändringar.

Bimatoprost Accord 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid vilket kan absorberas av mjuka kontaktlinser. Ögonirritation och missfärgning av de mjuka kontaktlinserna kan även uppstå på grund av bensalkoniumklorid. Kontaktlinser bör avlägsnas före administrering och kan sättas in igen 15 minuter efter administrering.

Bensalkoniumklorid som vanligtvis används som konserveringsmedel i ögonprodukter har rapporterats att orsaka punktateratopati och/eller toxisk ulcerös keratopati. Då Bimatoprost Accord innehåller bensalkoniumklorid krävs övervakning vid frekvent eller långvarigt användande av patienter med torra ögon eller där hornhinnan är skadad.

Det har förekommit rapporter om bakteriell keratit i samband med användning av flerdosbehållare av topikala ögonläkemedel. Dessa behållare har kontaminerats oavsiktligt av patienter som i de flesta fall har en samtidig ögonsjukdom i de flesta fall. Patienter med rubbningar i ögats epitelyta löper större risk för att utveckla bakteriell keratit.

Patienterna bör instrueras att undvika att spetsen på dispenseringsbehållaren kommer i kontakt med ögat eller omgivande strukturer för att undvika ögonskada och kontaminering av lösningen.

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 ögondroppar, lösning. Bimatoprost biotransformerar via ett antal olika enzymer och banor. I prekliniska studier har inga effekter observerats på de enzymsystem i levern som metaboliserar läkemedel.

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

Samtidig användning av Bimatoprost Accord 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 Accord) 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 Accord skall inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

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

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 Accord 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

Mer än 1800 patienter har behandlats med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, i kliniska prövningar. I sammanfattande data från fas III monoterapi och adjunktiv användning av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, var de mest frekvent rapporterade biverkningarna vid behandlingen tillväxt av ögonfransarna hos 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 en 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, och 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.

Följande biverkningar rapporterades med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, under kliniska prövningar eller efter lanseringen på marknaden. 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data); biverkningar presenteras i enlighet med organsystemklass i tabell 1. Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| Organsystemsklass | Frekvens | Biverkning |
|--|---------------------|--|
| Immunsystemet | ingen känd frekvens | Överkänslighetsreaktion inklusive tecken och symtom på ögonallergi och allergisk dermatit. |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanlig | huvudvärk |
| | mindre vanlig | yrsel |
| Ögon | mycket vanliga | konjunktival hyperemi, ögonklåda, tillväxt av ögonfransar, prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati |
| | vanliga | ytlig punktat keratit, korneal erosion, ögonsveda, ögonirritation, allergisk konjunktivit, blefarit, försämrad synskärpa, astenopi, konjunktivalt ödem, främmandekroppskänsla, torra ögon, ögonsmärta, fotofobi, ökat tårflöde, ögonsekretion, synstörning/dimsyn, ökad irispigmentering, mörknade ögonfransar, ögonlockserytem, ögonlockspruritus |
| | mindre vanliga | näthinneblödning, uveit, cystiskt makulaödem, irit, blefarospasm, ögonlocksretraktion, periorbitalt erytem, ögonlocksödem |
| | ingen känd frekvens | obehag i ögat |
| Blodkärl | vanlig | hypertoni |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | ingen känd frekvens | astma, exacerbation av astma, exacerbation av KOL och dyspné |
| Magtarmkanalen | mindre vanlig | illamående |
| Hud och subkutan vävnad | vanliga | pigmentering av huden runt ögat |
| | mindre vanliga | hirsutism |
| | ingen känd frekvens | missfärgning av huden |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | mindre vanlig | asteni |

| | | |
|-----------------------|--------|--|
| Undersökningar | vanlig | onormala värden vid leverfunktionstest |
|-----------------------|--------|--|

Beskrivning av utvalda biverkningar

Prostaglandinanalogue-associerad periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger, inklusive Bimatoprost Accord kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksfåran, ptos, enoftalmus, ögonlocksretraktion, involution av dermatokalasis och inferior scleral show. Förändringarna är vanligtvis milda, kan inträffa så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med Bimatoprost Accord och kan orsaka ett försämrat synfält, även om patienten inte 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 melaninnehåll 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 fräcknar 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 1) och ökade inte under 3 års behandling.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats, och förväntas inte inträffa vid okulär användning.

Om överdosering inträffar, bör behandlingen vara symptomatisk och stödjande. Om bimatoprost förtärs av misstag kan följande information vara till nytta: två veckors per os behandling 100 mg/kg/dag, hos mus resp. rått visade ingen toxicitet. Denna dos uttryckt som mg/m² är åtminstone 70 gånger högre än ett oavsiktligt intag av en flaska bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, till 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 kammervatten 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.

Under 12 månaders monoterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml 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, 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 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 Accord 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 $AUC_{0-24tim}$ 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 ögondroppar, lösning 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 iris-pigmentering 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/postnatale 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

Bensalkoniumklorid
Natriumklorid
Dinatriumfosfatheptahydrat
Citronsyra monohydrat
Natriumhydroxid eller saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

4 veckor efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och inne håll

Vit lågdensitetspolyeten (LDPE) flaska med naturlig LDPE droppspets och vitt lock av högdensitetspolyeten (HDPE). Locket har en garantiförseglingsring. Varje flaska har en fyllnadsvolym av 3 ml.

Följande förpackningsstorlekar finns: Kartonger med 1, 3 eller 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32426

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25.4.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.01.2023