

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost Sandoz 0,3 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia.

Yksi tippa sisältää keskimäärin 7,5 mikrogrammaa bimatoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia.

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,95 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos, käytännössä partikkeliton.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Pediatriset potilaat:

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

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta 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 harvoin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuksesta valmistettujen silmätippojen käytön yhteydessä. Siksi bimatoprostia on käytettävä varoen potilailla, joilla on makulaödeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. afakiapotilaat ja pseudofakiapotilaat, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä).

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

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

Iho

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

Hengitys

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

Sydän ja verisuonet

Bimatoprostia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ensimmäistä astetta vaikeampi eteiskammiokatkos tai hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuksesta valmistettuihin silmätippoihin liittyen on spontaanisti raportoitu rajallinen määrä bradykardiaa tai hypotensiota. Bimatoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on näille altistava matala syke tai matala verenpaine.

Muuta tietoa

Glaukoomaa tai kohonnutta silmänpainetta sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 0,3 mg/ml bimatoprostia, on osoitettu, että useamman kuin yhden päivittäisen bimatoprostiannoksen antaminen

silmään voi heikentää silmäpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.5). Bimatoprostia ja samanaikaisesti jotain muuta prostaglandiiniainalogia käyttäviä potilaita on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

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

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Bimatoprostin vaikutuksista ihmisten suvunjatkamiskykyyn ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	tuntematon	yliherkkyysoireyksi, johon kuuluu silmän allergisen reaktion löydöksiä ja oireita sekä allerginen ihottuma
<i>Hermosto</i>	yleinen	päänsärky
	melko harvinaisen	pyörtyys
<i>Silmät</i>	hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyttä, silmän kutina, silmäripsien kasvu, prostaglandiini-analogien aiheuttama periorbitopatia
	yleinen	pinnallinen pisteinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon haavauma, polttava tunne silmässä, silmän ärsytys, allerginen sidekalvotulehdus,

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Prostaglandiiniainalogien aiheuttama periorbitopatia (PAP)

Prostaglandiiniainalogit, 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 enemmän kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikalvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Värikalvon värimuutokset, jotka johtuvat bimatoprostin antamisesta silmään, saattavat olla havaittavissa vasta usean kuukauden tai vuoden kuluttua. Pupillien ympärillä oleva ruskea pigmentti leviää tyypillisesti samankeskeisesti kohti värikalvon reunaa, ja koko

värikalvo tai osa siitä muuttuu ruskeammaksi. Hoito ei näytä vaikuttavan värikalvon luomiin eikä pisamiin. 12 kuukauden kuluttua 0,1 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen liittyvän värikalvon 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 haittavaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oftalmologiset lääkkeet, prostaglandiiniainalogit, ATC-koodi: S01EE03

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Tietoa on rajoitetusti potilaista, joilla on avokulmaglaukooma, johon liittyy 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 bimatoprostiliuosta oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, veren huippupitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua annostelusta ja pitoisuudet laskivat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puolessatoista tunnissa annostuksesta. Plasman huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aikakäyrän alle jäävät pinta-alat (AUC_{0-24h}) olivat samanlaiset 7. ja 14. päivänä, eli noin 0,08 ng/ml ja 0,09 ng • h/ml, osoittaen, että bimatoprostin vakaa pitoisuus saavutettiin annostelun ensimmäisellä viikolla.

Jakautuminen

Bimatoprosti jakautuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin ja ihmisen systeeminen 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 pääasiallisesti bimatoprostia sen päästyä verenkiertoon silmään annostelun jälkeen. Sen jälkeen bimatoprostille tapahtuu oksidaatio, N-de-etylaatio ja glukuronidaatio, jotka saavat aikaan monenlaisia metaboliitteja.

Eliminaatio

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

Ominaisuudet iäkkäillä potilailla

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avattu pakkaus: 4 viikkoa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

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

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31279

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.03.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.01.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.12.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bimatoprost Sandoz 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost.

En droppe innehåller ca 7,5 mikrogram bimatoprost.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid.

En ml lösning innehåller 0,95 mg fosfater.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning, praktiskt taget fri från partiklar.

pH 6,8–7,8; osmolalitet 260–330 mOsmol/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 tilläggssterapi 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.

Pediatrisk population:

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

Nedsatt lever- eller njurfunktion:

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 oönskad effekt på leverfunktionen efter 24 månader hos patienter med tidigare lätt nedsatt leverfunktion eller onormala alaninaminotransferas- (ALAT), aspartataminotransferas- (ASAT) och/eller bilirubinvärden vid baslinjen.

Administreringsätt

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 Sandoz 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. Försiktighet bör därför iakttas 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 trång-vinkelglaukom.

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. Det finns begränsat med information om patienter med astma eller KOL i anamnesen, men det har förekommit rapporter om förvärrad astma, dyspné och KOL samt rapporter om astma efter introduktionen på marknaden. Frekvensen av dessa symtom är inte känd. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med KOL, astma eller försämrad lungfunktion på grund av andra sjukdomar.

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 högt blodtryck 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 (se avsnitt 4.5). Patienter som samtidigt använder bimatoprost och andra prostaglandinanaloger ska övervakas avseende risken för intraokulära tryckförändringar.

Bimatoprost Sandoz innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid vilket kan absorberas av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Ta ut kontaktlinser innan du använder läkemedlet och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan.

Bensalkoniumklorid ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

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. 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 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 Sandoz 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 amning eller avbryta bimatoprost-behandlingen med tanke på vilken nytta barnet har av amningen och vilken nytta modern har av bimatoprost-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 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 nedanstående tabell. Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	ingen känd frekvens	överkänslighetsreaktioner inklusive tecken och symtom på ögonallergi och allergisk dermatit
<i>Centrala och periferanervsystemet</i>	vanliga	huvudvärk
	mindre vanliga	yrsel
<i>Ögon</i>	mycket vanliga	konjunktival hyperemi, ögonklåda, tillväxt av ögonfransar, prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati
	vanliga	ytlig punktad 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

Organsystemsklass	Frekvens	Biverkning
	mindre vanliga	näthinneblödning, uveit, cystiskt makulaödem, irit, blefarospasm, ögonlocksretraktion, periorbitalt erytem, ögonlocksödem
	ingen känd frekvens	obehag i ögonen
<i>Blodkärl</i>	vanliga	hypertoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	ingen känd frekvens	astma, astmaexacerbation, KOL-exacerbation och andnöd
<i>Magtarmkanalen</i>	mindre vanliga	illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	vanliga	pigmentering av huden runt ögat
	mindre vanliga	hirsutism
	ingen känd frekvens	missfärgning av huden (periokulär)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	mindre vanliga	asteni
<i>Undersökningar</i>	vanliga	onormala värden vid leverfunktionstest

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.

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

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. råttor visade ingen toxicitet. Denna dos uttryckt som mg/m² är åtminstone 70 gånger högre än ett oavsiktligt intag av en flaska Bimatoprost Sandoz 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 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_{2α} (PGF_{2α}) 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 och säkerhet

Under 12 månaders monoterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml på vuxna, i jämförelse med timolol, var medelförändringen i intraokulärt tryck på morgonen (kl. 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 (kl, 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 bimatoprost 0,3 mg/ml 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 två gånger dagligen var medelvärdet av $AUC_{0-24tim}$ 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 icke-kliniska 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

Bensalkoniumklorid
Citronsyramonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid eller saltsyra (för pH-justering)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Öppnad förpackning: 4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita LDPE-flaskor med vit LDPE-droppinsats och vit, garantiförseglat HDPE-skruvlock.

Varje flaska har en volym av 2,5 ml eller 3 ml ögondroppar, lösning.

Följande förpackningsstorlekar finns:

- kartonger innehållande 1 eller 3 flaskor med 2,5 ml lösning.
- kartonger innehållande 1 eller 3 flaskor med 3 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31279

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.03.2014

Datum för förnyat godkännande: 30.01.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.12.2021