

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iricryn 0,3 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia.

Jokainen 5 ml:n pullo sisältää 3 ml liuosta.

Jokainen 11 ml:n pullo sisältää 9 ml liuosta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen ml liuosta sisältää 0,95 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas, väritön liuos

pH 6,8–7,8

Osmolaliteetti: 280–320 mosmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Iricryn on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäaineita.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiailla henkilöillä ei ole vielä vahvistettu.

Potilaat, joilla on 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 silmätippoilla (moniannosmuoto) 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

Ainoastaan silmäkäyttöön.

Iricryn on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäaineita.

Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai suljetaan silmäluomet 2 minuutiksi, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmä

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava prostaglandiini-analogien aiheuttamasta periorbitopatiasta (PAP) sekä värikalvon pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprost-ihoidon 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 (moniaannosmuoto) 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 bimatoprosti-silmätippaliuokseen (moniaannosmuoto) 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, synnyttynäinen glaukooma tai ahdaskulmaglaukooma.

Iho

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

Hengitys

Bimatoprost-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 eteiskammiokatkos tai hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuoksesta valmistettuihin silmätippeihin (moniaannosmuoto) liittyen on spontaanisti raportoitu rajallinen määrä bradykardiaa tai hypotensiota. Bimatoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on näille altistava matala syke tai matala verenpaine.

Muuta tietoa

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

Bimatoprostia ei ole tutkittu potilailla, jotka käyttävät piilolinssejä. Piilolasit on otettava pois silmistä ennen lääkkeen tiputusta ja ne voidaan panna takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

On raportoitu bakteeriperäistä keratiittia, joka on liittynyt moniaannosastioiden käyttöön paikallisissa silmälääkkeissä. Nämä säiliöt olivat tahattomasti saastuneet potilaista, joilla useimmissa tapauksissa oli samanaikainen silmänsairaus. Potilailla, joiden silmän epiteelipinta on vaurioitunut, on suurempi riski sairastua bakteeriperäiseen keratiittiin.

Potilaita on ohjeistettava välttämään annostelusäiliön kärjen joutumista kosketuksiin silmän tai sitä ympäröivien rakenteiden kanssa silmävamman ja liuoksen kontaminaation välttämiseksi.

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 (moniaannosmuoto) silmään annostelun jälkeen. Jokin monista entsyymeistä tai tapahtumaketjuista aiheuttaa bimatoprostin hajoamista, eikä prekliinisissä tutkimuksissa ole havaittu vaikutuksia maksan lääkkeitä metaboloiviin entsyymeihin.

Kliinisissä tutkimuksissa bimatoprostia 0,3 mg/ml (säilöntäainetta sisältävä formulaatio) käytettiin samanaikaisesti useiden eri silmänpohjan beetasalpaajien kanssa eikä yhteisvaikutuksia havaittu.

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

Prostaglandiini-analogien (esim. Iricrynin) käyttö muiden prostaglandiini-analogien kanssa voi heikentää niiden silmänpainetta alentavaa vaikutusta glaukoomaa tai kohonnutta silmänpainetta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bimatoprosti rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet bimatoprostin erittyvän rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Iricyn-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Bimatoprostin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kolmen kuukauden kliinisessä tutkimuksessa noin 29 %:lla potilaista, joita hoidettiin bimatoprost 0,3 mg/ml kerta-annoksella (säilöntäaineeton formulaatio), ilmeni haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat sidekalvon hyperemia (useimmiten vähäistä tai lievää ja luonteeltaan ei-tulehduksellista), jota esiintyi 24 %:lla potilaista, ja silmien kutina, jota esiintyi 4 %:lla potilaista. Noin 0,7 % bimatoprost 0,3 mg/ml kerta-annoksen (säilöntäaineeton formulaatio) potilasta keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi kolmen kuukauden tutkimusten aikana.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu bimatoprost 0,3 mg/ml -kerta-annoksella (säilöntäaineettomalla valmisteella) tehtyjen kliinisten tutkimusten aikana tai markkinoille tulon jälkeisenä aikana. Useimmat olivat lieviä silmänsairauksia, eikä yksikään ollut vakava.

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 arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin Taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	tuntematon	yliherkkyysoireet, mukaan lukien silmäallergian ja allergisen ihottuman oireet
<i>Hermosto</i>	melko harvinainen	päänsärky
	tuntematon	heitehuimaus
<i>Silmät</i>	hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyden, prostaglandiini-analogien aiheuttama periorbitopatia
	yleinen	punktaatti keratiitti (sarveiskalvotulehdus), silmän ärsytys, rikkautuneet silmät, silmien kuivuminen, silmäkipu, silmän kutina, silmäripsien kasvu, silmäluomen punoitus,
	melko harvinainen	astenopia, sidekalvon turvotus, valonarkuus, lisääntynyt kyynelvuoto, värähtäminen

		hyperpigmentaatio, näön sumentuminen, silmäluomen kutina, silmäluomen turvotus
	tuntematon	silmien räähäisyys, epämiellyttävä tunne silmässä
<i>Verisuonisto</i>	yleinen	hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	tuntematon	astma, astman paheneminen, keuhkohtaumataudin paheneminen ja hengenahdistus
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	yleinen	ihon hyperpigmentaatio (periokulaarinen)
	melko harvinainen	epänormaali karvojen kasvu
	tuntematon	ihon värimuutokset (silmanympärysihon)

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Prostaglandiiniainalogien aiheuttama periorbitopatia (PAP)

Prostaglandiiniainalogit, kuten Iricryn, 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 Iricryn-hoidon aloittamisesta. Lisäksi näkökenttä voi kaventua potilaan itse sitä havaitsematta. PAP liitetään myös silmänympärysihon hyperpigmentaatioon tai värimuutokseen ja hypertriakoosiin. 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 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), eikä se ollut kolmen vuoden hoidon jälkeen suurentunut.

Kliinisissä tutkimuksissa yli 1800 potilasta on hoidettu bimatoprostilla 0,3 mg/ml (moniannoksinen säilöntäainetta sisältävä valmiste). Kun yhdistettiin vaiheen III monoterapian ja bimatoprostin 0,3 mg/ml (moniannoksinen säilöntäainetta sisältävä valmiste) lisäkäytön tiedot, yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat:

- ripsien kasvu jopa 45 prosentilla ensimmäisen vuoden aikana, uusien raporttien esiintyvyys vähenee 7 prosenttiin kahden vuoden kuluttua ja 2 prosenttiin kolmen vuoden kuluttua
- sidekalvon hyperemian (useimmiten mitättömän tai lievän ja luultavasti luonteeltaan ei-tulehduksellisen) lisääntyminen jopa 44 prosentilla ensimmäisen vuoden aikana, ja uusien ilmoitusten määrä väheneminen 13 prosenttiin 2 vuoden kuluttua ja 12 prosenttiin 3 vuoden kuluttua
- silmien kutinaa jopa 14 prosentilla potilaista ensimmäisen vuoden aikana, ja uusien ilmoitusten esiintyvyys vähenee 3 prosenttiin 2 vuoden kuluttua ja 0 prosenttiin 3 vuoden kuluttua.

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 bimatoprost 0,3 mg/ml -

moniannosvalmisteella tehdyssä 12 kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, mutta joita ilmoitettiin tiheämmin kuin bimatoprost 0,3 mg/ml kerta-annosten käytön yhteydessä. Useimmat haittavaikutuksista olivat silmään liittyviä ja joko lieviä tai keskivaikeita. Vakavia haittavaikutuksia ei esiintynyt.

Taulukko 2

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	melko harvinainen	päänsärky
<i>Silmäsairaudet</i>	hyvin yleinen	silmän kutina, silmäripsien kasvu
	yleinen	astenopia, sidekalvon turvotus, valonarkuus, silmien vetisyys, värikalvon pigmentaation lisääntyminen, näön sumentuminen
<i>Ihon ja ihonalaisen kudoksen</i>	yleinen	silmäluomen kutina

Taulukossa 3 on lueteltu bimatoprost 0,3 mg/ml kerta-annoksen (säilöntäaineeton valmiste) yhteydessä havaittujen haittavaikutusten lisäksi muita haittavaikutuksia, joita havaittiin bimatoprost 0,3 mg/ml (moniannoksinen säilöntäainetta sisältävä valmiste) yhteydessä. Useimmat olivat lieviä tai keskivaikeita silmäsairauksia, eikä yksikään niistä ollut vakava.

Taulukko 3

Elinjärjestelmän	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	melko harvinainen	heitehuimaus
<i>Silmäsairaudet</i>	yleinen	sarveiskalvon haavauma, polttava tunne silmässä, allerginen sidekalvotulehdus, luomitulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen, silmän rähmäisyys, näköhäiriöt silmäripsien tummuminen.
	melko harvinainen	verkkokalvon verenvuoto, uveiitti, kystoidi makulaedeema, värikalvotulehdus, luomikouristus, silmäluomen retraktio
<i>Verisuonisto</i>	yleinen	hypertensio
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	melko harvinainen	pahoinvointi
<i>Ihon ja ihonalaisen kudoksen</i>	tuntematon	periorbitaalinen eryteema
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	melko harvinainen	astenia
<i>Tutkimukset</i>	yleinen	epänormaalit maksa-arvot

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu erittäin harvoissa 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 [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

4.9 Yliannostus

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

Jos yliannostus tapahtuu, hoidon on oltava oireenmukaista ja tukevaa. Jos bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuosta niellään vahingossa, seuraavat tiedot voivat olla hyödyllisiä: kahden viikon oraalisisä rotti- ja hiiritutkimuksissa annokset 100 mg/kg/vrk eivät aiheuttaneet myrkyllisyyttä. Tämä mg/m² -annos on vähintään 70-kertainen verrattuna yhden pullon bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippojen, liuos, tahattomaan annokseen 10 kg painavalle lapselle.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien 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

12 viikkoa kestäneessä (kaksoispeitteisessä, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmiin perustuvassa) kliinisessä tutkimuksessa verrattiin bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuoksen (säilöntäaineettoman valmisteen) ja bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuoksen (säilöntäaineita sisältävän valmisteen) tehoa ja turvallisuutta. Bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuos (säilöntäaineeton valmiste) ei ollut huonompi kuin bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuos (säilöntäaineita sisältävä valmiste), kun kyseessä oli glaukoomaa tai silmänpainetauti sairastavien potilaiden silmänpaineen muutos lähtötilanteesta. Bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuos (säilöntäaineeton valmiste) saavutti myös vastaavan silmänpainetta alentavan tehon kuin bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuos (säilöntäaineita sisältävä valmiste) silmän keskimääräisen silmänpainetta alentavan tehon kullakin seuranta-ajankohdalla viikoilla 2, 6 ja 12.

Aikuisten 12 kuukauden monoterapiahoidon aikana bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuoksella (säilöntäainetta sisältävällä valmisteella) verrattuna timololiin keskimääräinen muutos aamun (klo 08:00) silmänpaineesta lähtötilanteesta vaihteli -7,9 – -8,8 mmHg välillä. Millä tahansa käynnillä 12 kuukauden tutkimusjakson aikana mitatut keskimääräiset vuorokausittaiset IOP-arvot erosivat toisistaan enintään 1,3 mmHg koko päivän aikana, eivätkä ne koskaan olleet yli 18,0 mmHg.

Kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuosta (säilöntäainetta sisältävää valmistetta) havaittiin latanoprostiin verrattuna tilastollisesti parempi aamupäivän keskimääräisen silmänpaineen aleneminen (bimatoprostin osalta -7,6 – -8,2 mmHg ja latanoprostin osalta -6,0 – -7,2 mmHg) kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan. Sidekalvon hyperemia, ripsien kasvu ja silmien kutina olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia bimatoprostilla kuin latanoprostilla, mutta haittavaikutuksista johtuvat keskeytysprosentit olivat kuitenkin alhaisia, eikä tilastollisesti merkitsevää eroa ollut.

Pelkkään beetasalpaajahoitoon verrattuna lisähoito beetasalpaajalla ja bimatoprost 0,3 mg/ml silmätippaliuosta sisältävällä säilöntäainepitoisella valmisteella alensi keskimääräistä aamun (klo 08:00) silmänpainetta -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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Bimatoprosti imeytyy ihmisen sarveiskalvon ja kovakalvon läpi helposti in vitro. Systeeminen altistuminen bimatoprostille on erittäin vähäistä silmään annettun annostelun jälkeen aikuisilla eikä se kumuloidu. Kun yksi tippa 0,3 mg/ml:n Bimatoprostia 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-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 vakaan tilan (steady-state) jakaantumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa. Bimatoprostin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 88 %.

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 annettun 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 (≥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 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 pigmентаatiota sekä aiheutti korjautuvia annosriippuvaisia perikulaarisia muutoksia, joista tyypillisiä olivat esiin työntyvä ylempi ja/tai alempi sulcus sekä suurentunut luomirako. Värikalvon pigmентаation lisääntyminen näyttää perustuneen melaniinituotannon stimulaatioon melanosyyteissä eikä melanosyyttien lisääntyneeseen lukumäärään. Toiminnallisia tai mikroskooppisia perikulaarisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei todettu, eikä tiedetä millä vaikutusmekanismilla perikulaariset 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 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

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Sitruunahappo, makeutusaineet
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätöä varten)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta
Hävitä 90 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.

Tuotteen säilytysolosuhteet pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.4.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä pulloa sen ensimmäisen avaamisen jälkeen alle 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Valkoinen LDPE-pullo (joka sisältää 3 ml ja 9 ml liuosta), jossa on moniannoksinen HDPE-tiputin ja u HDPE-kierrekorkki, missä on peukaloinnin paljastava mekanismi sekä kartonkipakkaus.

Pakkauskoot:

1 pullo 3 ml

1 pullo 9 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei saa saattaa markkinoille.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämättä jäänyt lääkevalmiste tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielnińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Puola

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39552

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.07.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iricryn 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost.

Varje 5 ml flaska innehåller 3 ml lösning.

Varje 11 ml flaska innehåller 9 ml lösning.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml lösning innehåller 0,95 mg fosfater.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, färglös lösning

pH värde 6,8 till 7,8

Osmolalitet: 280 till 320 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 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.

Iricryn är en steril lösning som inte innehåller några konserveringsmedel.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av bimatoprost för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.

Patienter med nedsatt lever- och 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. 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

Endast för okulärt bruk.

Iricryn är en steril lösning som inte innehåller några konserveringsmedel.

När man använder nasolakrimal ocklusion eller stänger ögonlocken i 2 minuter minskar den systemiska absorptionen. Detta kan resultera i en minskning av systemiska biverkningar och en ökning av lokal effekt.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Okulär

Innan behandlingen inleds bör patienterna upplysas om risken för förändringar runt ögat och i ögonlocket (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).

Cystoid makulaödem har rapporterats i enstaka fall ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) efter behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar (en formulering som innehåller konserveringsmedel). 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 spontana rapporter om återaktivering av tidigare infiltrat i hornhinnan eller ögoninfektioner vid användning av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som innehåller konserveringsmedel). 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 hos patienter med inflammatoriska tillstånd i ögat, neovaskulära, inflammatoriska, glaukom med stängd kammarvinkel, kongenitalt glaukom eller trångvinkelglaukom.

Hud

Det finns risk för hårväxt i områden där bimatoprostlösning kommer upprepade 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 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 har inte studerats på patienter som bär kontaktlinser. Kontaktlinser bör avlägsnas före administrering och kan sättas in igen 15 minuter efter administrering.

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.

Patienter bör instrueras att undvika attspetsen 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 biotransformeras via ett antal olika enzymer och banor. I prekliniska studier har inga effekter observerats på de enzystem 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 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. Iricryn) 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).

Iricryn skall inte användas under graviditet endast då 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 fattas om man ska avbryta amning eller att avbryta behandlingen med Iricryn med hänsyn till amningens fördelar för barnet och behandlingsfördelarna för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iricryn 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 ickeinflammatorisk 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 rapporterades under kliniska prövningar med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos (konserveringsmedelsfri formulering) eller efter marknadsföringsperioden. De flesta var okulära, milda och ingen var allvarlig:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) biverkningar presenteras enligt organsystemklass i Tabell 1. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Ingen okänd frekvens	överkänslighetsreaktion inklusive tecken och symtom på ögonallergi och allergisk dermatit
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	mindre vanliga	huvudvärk
	ingen känd frekvens	yrsel
<i>Ögon</i>	mycket vanliga	konjunktival hyperemi, prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati
	vanliga	punktat keratit, ögonirritation, främmande kroppskänsla i ögonen, torra ögon, ögonsmärta, klåda i ögonen, ögontillväxt, ögonlockserytem
	mindre vanliga	astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, ökad tårbildning, hyperpigmentering av iris, dimsyn, ögonlockklåda, ögonlocksödem

	ingen känd frekvens	ögonsekretion, obehag i ögat
<i>Blodkärl</i>	ingen känd frekvens	hypertoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	ingen känd frekvens	astma, exacerbation av astma, exacerbation av KOL och dyspné
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	vanliga	hyperpigmentering (periokulär hud)
	mindre vanliga	onormal hårväxt
	ingen känd frekvens	missfärgning av huden (periokulärt)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förändringar runt ögat och i ögonlocket (prostaglandinanalogs-associerad periorbitopati (PAP))
 Prostaglandinanalogs, inklusive Iricryn kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksåren (sulcus), ptos, enoftalmus (insjunket öga), ögonlocksretraktion, minskning av hudöverskott på ögonlock (involution av dermatokalasis) och att ögonvitan syns under pupillen (inferior scleral show). Förändringarna är vanligtvis milda, kan inträffa så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med Iricryn 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 fräckar 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) 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:

- 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 ickeinflammatorisk 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 månader lång klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering innehållande flerdoskonserveringsmedel), men som rapporterades med en högre frekvens än med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos (konserveringsmedel-fri formulering). De flesta var okulära från milda till måttliga men inga var allvarliga.

Tabell 2

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	vanliga	huvudvärk
Ögon	mycket vanliga	okulär klåda, tillväxt av ögonfransar
	vanliga	astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, tårbildning, ökad pigmentering av iris; dimsyn
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	vanliga	ögonlocksklåda

Utöver de biverkningar som setts med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos (formulering utan konserveringsmedel), listar tabell 3 ytterligare biverkningar som sågs med bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering som innehåller konserveringsmedel med flera doser). De flesta var okulära från milda till måttliga men inga var allvarliga.

Tabell 3

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	midre vanliga	yrsel
Ögon	vanliga	korneal erosion, ögonsveda, allergisk konjunktivit, blefarit, försämring av synskärpa, flytningar från ögonen, synstörningar, mörkare ögonfransar
	mindre vanliga	näthinneblödning, uveit, cystiskt makulaödem, irit, blefarospasm, ögonlocksretraktion
<i>Blodkärl</i>	vanliga	hypertoni
<i>Mag-tarmkanalen</i>	mindre vanliga	illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	ingen känd frekvens	perioral erytem
<i>Allmänna symtom och symptom vid administrationsstället</i>	mindre vanlig	asteni
<i>Undersökningar</i>	vanliga	avvikande leverfunktionstest

Biverkningar som rapporterats i fosfat innehållande ögondroppar:

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 ska behandlingen vara symptomatisk och stödjande. Om bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar intas av misstag, kan följande information vara användbar: under två veckors orala studier på råttor och möss gav doser på upp till 100 mg/kg/dag ingen toxicitet. Denna dosering uttrycks som mg/m²är minst 70 gånger högre än den oavsiktliga dosen som utgörs av en flaska bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar som är en lösning för ett 10 kg barn.

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 kammarratten 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

En 12-veckors (dubbelmaskerad, randomiserad, parallell grupp) klinisk studie som jämförde effektiviteten och säkerheten av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som är fri från konserveringsmedel) med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som innehåller konserveringsmedel). Bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som är konserveringsmedelsfri) och inte uppnådde en IOP-sänkande effekt jämfört med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som innehåller konserveringsmedel) för sämre IOP-förändring hos ögonen från patienters baslinje med harglaukom eller okulär hypertoni. Bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserveringsmedelsfri formulering) uppnådde också motsvarande IOP-sänkande effekt med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som innehåller konserveringsmedel) i genomsnittlig ögon-IOP vid varje uppföljningstidpunkt vid vecka 2, 6 och 12.

Under 12 månaders monoterapibehandling med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som innehåller konserveringsmedel) hos vuxna, kontra timolol. Medelförändringen varierade från baslinjen på morgonen (08:00) och det intraokulära trycket från -7,9 till -8,8 mmHg. Vid något besök skilde sig de genomsnittliga dagliga IOP-värdena som uppmättes under studieperioden som varade i 12 månader med högst 1,3 mmHg under dagen och översteg aldrig 18,0 mm Hg.

I en 6-månaders klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (en formulering som innehåller konserveringsmedel), jämfört med latanoprost, en statistiskt överlägsen minskning av medel-IOP på morgonen (från -7,6 till -8,2 mmHg för bimatoprost kontra -6,0 till -7,2 mmHg för latanoprost) observerades vid samtliga besök under hela studien. Konjunktival hyperemi, tillväxt av ögonfransar och ögonklåda var statistiskt signifikant högre med bimatoprost än med latanoprost, men antalet utsättningar på grund av biverkningar var låga utan någon statistiskt signifikant skillnad.

Jämfört med behandling med enbart betablockerare, tilläggsbehandling med betablockerare och bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, sänkte formuleringen innehållande lösningskonserveringsmedel det intraokulära medeltrycket på morgonen (08:00) med från -6,5 till -8,1 mm Hg.

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 %.

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.

Egenskaper 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 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

Dinatriumfosfatdodekahydrat
Citronsyra monohydrat
Natriumklorid
Saltsyra, utspädd (för pH-justering)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Kassera flaskan 90 dagar efter första öppnandet.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.4.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Efter att flaskan har öppnats ska den förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit LDPE-flaska (som innehåller 3 ml respektive 9 ml lösning) med HDPE droppapplikator för flera doser och säkerhetsförseglad HDPE-skruvkork och kartong.

Förpackningsstorlekar:
1 flaska innehållande 3 ml
1 flaska innehållande 9 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielnińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39552

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.07.2022