

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 0,1 mg bimatoprostia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,2 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos, ei näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 6,8 - 7,8 ja osmolaliteetti 270 - 310 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Pediatriset potilaat

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

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

lähtötason alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) tai bilirubiiniarvo oli poikkeava.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bimatoprost Accord on kontraindisoitu potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet mahdollisesti bentsalkoniumkloridin aiheuttaman haittavaikutuksen, mikä on johtanut hoidon keskeyttämiseen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta silmäripsien kasvusta, silmäluomen ihon tummumisesta sekä värikalvon pigmentin lisääntymisestä, sillä näitä on havaittu bimatoprostihoidon aikana. Jotkin näistä muutoksista saattavat olla pysyviä ja johtaa silmien ulkomuodon erilaisuuteen, jos vain toista silmää hoidetaan. Värikalvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää. Pigmenttimuutos johtuu melanosyyttien suurentuneesta melaniinipitoisuudesta ennemmin kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikalvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Värikalvon värimuutokset, jotka johtuvat bimatoprostin antamisesta silmään, saattavat olla havaittavissa vasta usean kuukauden tai vuoden kuluttua. Pupillien ympärillä oleva ruskea pigmentti leviää tyypillisesti samankeskisesti kohti värikalvon reunaa, ja koko värikalvo tai osa siitä muuttuu ruskeammaksi. Hoito ei näytä vaikuttavan värikalvon pigmenttikasvaimiin eikä pilkkuihin. 12 kuukauden kuluttua 0,1 mg/ml:n bimatoprostisilmätippaliuokseen 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 3 vuoden hoidon jälkeen suurentunut. Peruuntuvaa periorbitaalista kudospigmentaatiota on raportoitu joillakin potilailla.

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

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

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

Iho

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

Hengitys

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

Sydän ja verisuonet

Bimatoprost Accord -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on ensimmäistä astetta vaikeampi eteiskammiokatkos tai hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Bimatoprostiliuksesta 0,3 mg/ml valmistettuihin silmätippoisiin liittyen on spontaanisti raportoitu rajallinen määrä bradykardiaa tai hypotensiota. Bimatoprost Accord -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on näille altistava matala syke tai matala verenpaine.

Muuta tietoa

Glaukoomaa tai kohonnutta silmänpainetta sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 0,3 mg/ml bimatoprostia, on osoitettu, että useamman kuin yhden päivittäisen bimatoprostiannoksen antaminen silmään voi heikentää silmänpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.5). Bimatoprost Accord -valmistetta ja samanaikaisesti jotain muuta prostaglandiiniainologia käyttäviä potilaita on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

Bimatoprost Accord -valmistetta 0,1 mg/ml sisältää säilöntäaineena bentsalkoniumkloridia (200 ppm), joka saattaa imeytyä pehmeisiin piilolaseihin. Silmien ärsytystä ja pehmeiden piilolasien värinmuutoksia voi myös esiintyä bentsalkoniumkloridin vaikutuksesta. Piilolasit on otettava pois silmistä ennen lääkkeen tiputusta ja ne voidaan panna takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

Bentsalkoniumkloridin, jota käytetään yleisesti säilytysaineena silmävalmisteissa, on raportoitu aiheuttavan pisteistä keratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Koska Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml sisältää 200 ppm bentsalkoniumkloridia (neljä kertaa bimatoprostin määrän 0,3 mg/ml:n silmätippoissa), sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on silmien kuivuutta, joiden sarveiskalvo on vaurioitunut tai jotka ottavat useita bentsalkoniumkloridia sisältäviä silmätippoja. Lisäksi pitkittynyttä käyttöä sellaisilla potilailla on valvottava.

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.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

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

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Bimatoprostin vaikutuksista ihmisten suvunjakamiskykyyn ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

12 kuukauden vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa noin 38 % potilaista, joita hoidettiin Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml:n silmätippaliuoksella, sai haittavaikutuksia. Useimmin raportoitu haittavaikutus oli sidekalvon hyperemia (useimmiten lievää ja tulehduksetonta), jota esiintyi 29 %:lla potilaista. Noin 4 % potilaista keskeytti hoidon häiritsevän tapahtuman takia 12 kuukauden tutkimuksen aikana.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml:n silmätippaliuoshoidon kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiin tulon jälkeen. Suurin osa vaikutuksista kohdistui silmään, ne olivat lieviä eikä mikään niistä ollut vakava.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($1/100 - <1/10$), melko harvinaiset ($1/1\ 000 - <1/100$), harvinainen ($1/10\ 000 - <1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($<1/10\ 000$); tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä

arviointiin) haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän mukaan taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1:

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|---|-------------------------|--|
| Immuunijärjestelmä | tuntematon | yliherkkyysoireet, johon kuuluu silmäallergian ja allergisen ihotulehduksen merkit ja oireet |
| Hermosto | melko harvinainen | päänsärky |
| | tuntematon | heitehuimaus |
| Silmät | erittäin yleiset | sidekalvon verekyys |
| | yleiset | pisteinen sarveiskalvotulehdus, silmän ärsytys, silmän kutina, silmäripsien kasvu, silmäkipu, silmäluomien |
| | melko harvinainen | astenopia, sumentunut näkö, sidekalvosairaus, sidekudoksen turvotus, värikalvon hyperpigmentaatio, silmäripsikato, silmäluomen turvotus |
| | tuntematon | silma- ja silmäluomien pigmentaatio, makulaturvotus, periorbitaaliset- ja luomimuutokset johon kuuluu silmäluomivaon syveneminen, kuivasilmäisyys, epämiellyttävä tunne silmässä, valoherkkyys |
| Verisuonisto | tuntematon | hypertensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | tuntematon | astma, astman paheneminen, keuhkoastman paheneminen ja hengenhäiriöt |
| Ruoansulatuselimistö | melko harvinainen | pahoinvointi |
| Iho ja ihonalainen kudokset: häiriöt | yleiset | ihon hyperpigmentaatio, runsaskarvaisuus |
| | melko harvinainen | kuiva iho, silmäluomen reunan karstoituminen, |
| | tuntematon | ihon värimuutokset (silmanympärysiho) |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | yleiset | ärsytys antopaikassa |

Kliinisissä tutkimuksissa bimatoprosti 0,3 mg/ml -valmistetta sai yli 1 800 potilasta. Kun yhdistettiin faasi III monoterapiatutkimuksesta ja bimatoprosti 0,3 mg/ml:n yhdistelmäkäytöstä saadut tiedot, yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat:

- silmäripsien kasvua on ollut enintään 45 %:lla potilaista ensimmäisenä hoitovuotena, ja raportoitu ilmaantuvuus väheni 7 %:iin kahdessa vuodessa ja 2 %:iin 3 vuodessa
- sidekalvon verekkyyttä (useimmiten hyvin vähäistä tai lievää, jota ei pidetty tulehduksellisena) enintään 44 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena, ja raportoitu ilmaantuvuus väheni 13 %:iin kahdessa vuodessa ja 12 %:iin 3 vuodessa
- silmän kutinaa on ollut enintään 14 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena, ja raportoitu ilmaantuvuus väheni 3 %:iin kahdessa vuodessa ja 0 %:iin 3 vuodessa. Alle 9 % potilaista lopetti valmisteen käytön jonkin häirtäapahtuman vuoksi ensimmäisenä hoitovuotena, ja vastaava luku oli 3 % sekä 2. että 3. vuoden kohdalla.

Lisäksi bimatoprosti 0,3 mg/ml -valmisteella on raportoitu taulukossa 2 esitettyjä häirtävaikutuksia. Taulukko sisältää myös ne häirtävaikutukset, joita esiintyi molemmilla pitoisuuksilla, mutta eri yleisyysluokassa. Suurin osa vaikutuksista kohdistui silmään, ne olivat lieviä tai kohtalaisia eikä mikään niistä ollut vakava. Häirtävaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa häirtävaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2:

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Häirtävaikutus |
|--|-------------------|--|
| Hermosto | yleiset | päänsärky |
| | melko harvinainen | huimaus |
| Silmät | erittäin yleiset | silmän kutina, silmäripsien kasvu |
| | yleiset | sarveiskalvon haavauma, polttava tunne silmässä, allerginen sidekalvotulehdus, silmluomitulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen, astenopia, sidekalvon turvotus, roskan tunne silmän kuivuus, silmäkipu, valonarkuus, runsas kyyneleritys, silmlän rälmäisyys, näköhäiriöt |
| | melko harvinainen | verkkokalvon verenvuoto, uveitti, kystoidi makulan edeema, värikalvotulehdus, |
| | tuntematon | epämiellyttävä tunne silmässä |
| Verisuonisto | yleiset | kohonnut verenpaine |
| Iho ja ihonalainen kudosis: häiriöt | melko harvinainen | hirsutismi |
| | tuntematon | ihon värimuutokset (silmlänympärysiho) |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirtä | melko harvinainen | voimatto muus |
| Tutkimukset | yleiset | epänormaalit maksa-arvot |

Fosfaattia sisältävien silmlätippojen käytön yhteydessä raportoidut häirtävaikutukset:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www-sivustolla: www.fimea.fi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

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

Yliannostuksen jälkeen hoidon on oltava oireenmukaista ja supportiivista. Jos Bimatoprost Accord -valmistetta otetaan vahingossa suun kautta, saattaa seuraavista tiedoista olla hyötyä: kaksi viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotille ja hiirille annettiin suun kautta jopa 100 mg/kg/vrk, eikä minkäänlaista toksisuutta ilmaantunut. Tämä annos, laskettuna mg/m^2 on ainakin 210 kertaa suurempi kuin annos, jonka 10 kg painava lapsi saisi niellessään vahingossa yhden pullollisen 0,1 mg/ml:n Bimatoprost Accord -silmatippaluosta.

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 annosta, ja enimmäisvaikutus saavutetaan noin 8 - 12 tunnin kuluessa. Vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia.

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

Bimatoprosti 0,1 mg/ml -silmatipoilla aikuisille tehdyssä keskeisessä tutkimuksessa millä tahansa tutkimuskäynnillä 12 kuukauden tutkimusjakson aikana päivällä mitatut keskimääräiset silmänsisäiset paineet muuttuivat korkeintaan 1,1 mmHg päivän aikana, eivätkä ne koskaan olleet yli 17,7 mmHg.

Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml -silmatipat sisältävät bentsalkoniumkloridia 200 ppm.

Tietoa on rajoitetusti potilaista, joilla on avokulmaglaukooma, johon liittyy pseudoeksfoliatiivinen ja pigmentaarinen glaukooma, tai krooninen ahdaskulmaglaukooma, johon on tehty iridotomia.

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia sydämen syketaajuuteen tai verenpaineeseen ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Bimatoprosti imeytyy ihmisen sarveiskalvon ja kovakalvon läpi helposti *in vitro*. Systeeminen altistuminen bimatoprostille on erittäin vähäistä silmään annetun annostelun jälkeen aikuisilla, eikä se kumuloidu. Kun yksi tippa 0,3 mg/ml bimatoprostia oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, veren huippupitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua annosta ja pitoisuudet laskivat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puoleksatoista tunnissa annosta. Plasman huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aika-käyrän alle jäävät pinta-alat (AUC_{0-24h}) olivat samanlaiset 7. ja 14. päivänä, eli noin 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, osoittaen, että bimatoprostin vakaa pitoisuus saavutettiin annostelun ensimmäisellä viikolla.

Jakautuminen

Bimatoprosti jakaantuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin, ja ihmisen systeeminen vakaa tilan jakaantumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa. Bimatoprostin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 88 %.

Biotransformaatio

Verenkierrossa havaitaan pääasiassa bimatoprostia sen päästyä verenkiertoon silmään annostelun jälkeen. Sen jälkeen bimatoprostille tapahtuu oksidaatio, N-de-etylaatio ja glukuronidaatio, jotka saavat aikaan monenlaisia metaboliitteja.

Eliminaatio

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

Ominaisuudet iäkkäillä potilailla

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Kun apinoiden silmiin annosteltiin bimatoprostia $\geq 0,3$ mg/ml:n pitoisuuksina päivittäin 1 vuoden ajan, se lisäsi värikalvon pigmentaatiota sekä aiheutti korjautuvia annosriippuvaisia periokulaarisia muutoksia,

joista tyypillisiä olivat esiin työntyvä ylempi ja/tai alempi sulcus sekä suurentunut luomirako. Värikalvon pigmentaation lisääntyminen näyttää perustuneen melaniiniuotannon stimulaatioon melanosyyteissä eikä melanosyyttien lisääntyneeseen lukumäärään. Toiminnallisia tai mikroskooppisia periokulaarisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei ole todettu, eikä periokulaaristen muutosten toimintamekanismia tunneta.

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

Bimatoprosti ei heikentänyt rottien suvunjatkamiskykyä annosten ollessa jopa 0,6 mg/kg/vrk (vähintään 103-kertainen verrattuna ihmiselle tarkoitettuun altistukseen). Alkio- ja sikiötutkimuksissa havaittiin keskenmenoja mutta ei kehityshäiriöitä hiirillä ja rotilla annoksilla, jotka olivat vähintään 860-kertaisia hiirillä ja 1 700-kertaisia rotilla ihmisen saamiin annoksiin verrattuna. Näillä annoksilla systeeminen altistus oli vähintään 33-kertainen hiirillä ja 97-kertainen rotilla ihmiselle tarkoitettuun altistukseen verrattuna. Perinataali- ja postnataalitutkimuksissa rotilla havaittiin emojen haittavaikutustutkimuksissa lyhentynyttä tiineysaikaa, sikiökuolemia sekä alentunutta poikasten painoa naarailla, joille oli annettu $\geq 0,3$ mg/kg/vrk (vähintään 41-kertainen verrattuna ihmisille tarkoitettuun altistukseen). Poikasten neurologisiin tai käyttäytymistoimintoihin ei todettu vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

4 viikkoa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoisia LDPE-pulloja, joissa LDPE-suutin ja HDPE-korkki. Korkissa on peukaloimmin ilmaiseva suojarahkas. Kunkin pullon täyttövolyymi on 3 ml.

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32425

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.2.2019