

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bimatoprost Stada 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 och 0,95 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

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 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.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

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

Pediatrisk population

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

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 Stada 0,3 mg/ml är kontraindicerad hos patienter som tidigare har haft en misstänkt biverkning mot bensalkoniumklorid vilket har lett till avbruten behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Okulärt

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

Cystiskt makulaödem har rapporterats i enstaka fall ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) efter behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning. Försiktighet bör därför iakttagas vid användande av bimatoprost 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. 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 Stada 0,3 mg/ml innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid, vilket kan absorberas av mjuka kontaktlinser. Ögonirritation och missfärgning av de mjuka kontaktlinserna kan även uppstå på grund av bensalkoniumklorid. Kontaktlinser bör avlägsnas före administrering och kan sättas in igen 15 minuter efter administrering.

Bensalkoniumklorid som vanligtvis används som konserveringsmedel i ögonprodukter har rapporterats att orsaka punktatkeratopati och/eller toxisk ulcerös keratopati. Då Bimatoprost Stada 0,3 mg/ml innehåller bensalkoniumklorid krävs övervakning vid frekvent eller långvarigt användande av patienter med torra ögon eller där hornhinnan är skadad.

Det har förekommit rapporter om bakteriell keratit i samband med användning av flerdosbehållare av topikala ögonläkemedel. Dessa behållare har kontaminerats oavsiktligt av patienter som i de flesta fall har en samtidig ögonsjukdom. 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 enzysystem 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. bimatoprost) reduceras vid samtidig användning av andra prostaglandinanaloger (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

Det är okänt om bimatoprost utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av bimatoprost i bröstmjolk. Ett beslut måste tas om huruvida man bör avbryta amningen eller avbryta 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 1 800 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 har rapporterats 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.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: 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). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemsklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktion inklusive tecken och symtom på ögonallergi och allergisk dermatit
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	huvudvärk
	mindre vanliga	yrsel
	mycket vanliga	konjunktival hyperemi, ögonklåda, tillväxt av ögonfransar, prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati
Ögon	vanliga	ytlig punktat keratit, korneal erosion, ögonsveda, ögonirritation, allergisk konjunktivit, blefarit, försämrad synskärpa, astenopi, konjunktivalt ödem, främmandekroppskänsla, torra ögon, ögonsmärta, fotofobi, ökat tårflöde, ögonsekretion, synstörning/dimsyn, ökad irispigmentering, mörknade

		ögonfransar, ögonlockseryttem, ögonlockspruritus
	mindre vanliga	näthinneblödning, uveit, cystiskt makulaödem, irit, blefarospasm, ögonlocksretraktion, periorbitalt erytem, ögonlocksödem
	ingen känd frekvens	obehag i ögonen
Blodkärl	vanliga	hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	ingen känd frekvens	astma, exacerbation av astma, exacerbation av KOL och dyspné
Magtarmkanalen	mindre vanliga	illamående
Hud och subkutan vävnad	vanliga	pigmentering av huden runt ögat
	mindre vanliga	hirsutism
	ingen känd frekvens	hudmissfärgning (periokulärt)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mindre vanliga	asteni
Undersökningar	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 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 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Om överdosering inträffar, bör behandlingen vara symptomatisk och stödjande. Om bimatoprost förtärs av misstag kan följande information vara till nytta: två veckors per os behandling 100 mg/kg/dag, hos mus resp. rått visade ingen toxicitet. Denna dos uttryckt som mg/m² är åtminstone 70 gånger högre än ett oavsiktligt intag av en flaska bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, till ett barn på 10 kg.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, prostaglandinanaloger, ATC-kod: S01EE03.

Verkningsmekanism

Den verkningsmekanism genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människor är att öka utflödet av kammervatten genom trabekelverket och förbättra uveoskleralt utflöde.

Reduktionen av det intraokulära trycket börjar cirka 4 timmar efter den första administreringen, och maximal effekt uppnås inom cirka 8-12 timmar. Effekten varar i minst 24 timmar.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande substans. Den är en syntetisk prostamid, som är strukturellt relaterad till prostaglandin F_{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.

Farmakodynamiska effekter

Klinisk effekt

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

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

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

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

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

Pediatriisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bimatoprost penetrerar humankornea och sklera väl *in vitro*. Efter okulär användning på vuxna är systemexponeringen för bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering med tiden. Efter administrering en gång om dagen av en droppe 0,3 mg/ml bimatoprost i båda ögonen under två veckor, var blodkoncentrationen högst inom 10 minuter efter doseringen och sjönk under detektionsgränsen (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena av $C_{\max}$ och $AUC_{0-24 \text{ tim}}$ var likartade på dag 7 och 14 vid cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng·h/ml, vilket indikerar att en jämn bimatoprostkoncentration uppnåddes under första veckan av okulär dosering.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Karakteristika hos äldre patienter

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Apor som fått bimatoprost okulärt i koncentrationer $\geq 0,3$ mg/ml dagligen under 1 år fick en ökning i irispigmentering och reversibla dosrelaterade periokulära effekter karakteriserade av utstående övre och/eller nedre sulcus och utvidgning av *rima palpebrarum*. Ökad 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 verkningmekanismen 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
Citronsyra monohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumklorid
Saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
4 veckor efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaskor av vit LDPE med vit droppspets och vitt, garantiförseglat skruvlock av högdensitetspolyeten (HPDE).

Varje flaska har en fyllnadsvolym av 2,5 ml eller 3 ml.

Följande förpackningsstorlekar finns:
Kartonger med 1 eller 3 flaskor innehållande 2,5 ml lösning.
Kartonger med 1 eller 3 flaskor innehållande 3 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50476

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-05-07

Datum för det förnyade godkännandet: 2020-03-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-12