

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELST 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. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning

Genomskinlig, 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*

Säkerhet och effekt 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. Bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (formulering som innehåller konserveringsmedel), 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.

## 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**

#### Okulärt

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).

Cystiskt makulaödem har rapporterats i enstaka fall ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) 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 trång-vinkelglaukom.

#### Hud

Det finns risk för hårväxt i områden där bimatoprostlösning 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 (formulering som innehåller konserveringsmedel). 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 (eng. IOP- Intraocular Pressure; intraokulärt tryck) sänkande effekten. 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 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 (formulering som innehöll konserveringsmedel) 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 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 fattas om man ska avbryta amning eller avbryta behandlingen med Iricryn med hänsyn tagen till amningens fördelar för barnet och fördelarna av behandlingen 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 (formulering utan konserveringsmedel) 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 (formulering utan konserveringsmedel) avbröt behandlingen på grund av biverkningar i 3-månadersstudien. Följande biverkningar rapporterades under kliniska prövningar med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos (formulering utan konserveringsmedel) eller efter godkännande för försäljning. De flesta var okulära, milda och ingen var allvarlig:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) 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 känd 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, prostaglandinanalog-associerad periorbitopati                                                                                 |
|                                                | vanliga             | punkterad keratit, ögonirritation, främmande kroppskänsla i ögonen, torra ögon, ögonsmärta, klåda i ögonen, tillväxt av ögonfransar, ögonlockserytem |
|                                                | mindre vanliga      | astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, ökad tårbildning, hyperpigmentering av iris, dimsyn, ögonlockklåda, ögonlocksödem                            |
|                                                | ingen känd frekvens | ögonsekretion, obehag i ögat                                                                                                                         |
| <i>Blodkärll</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 (prostaglandinanalog-associerad periorbitopati (PAP))  
Prostaglandinanaloger, inklusive Iricryn kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksåran (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 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 (formulering som innehöll konserveringsmedel) (se avsnitt 4.8) och ökade inte under 3 års behandling.

Mer än 1800 patienter har i kliniska studier behandlats med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning innehållande konserveringsmedel). I sammanfattande data från fas III monoterapi och adjunktiv behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning innehållande konserveringsmedel), var de mest frekvent rapporterade biverkningarna:

- tillväxt av ögonfransarna hos upp till 45 % av patienterna 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 icke-inflammatorisk natur) hos upp till 44 % av patienterna 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 (flerdosberedning innehållande konserveringsmedel), men som rapporterades med en högre frekvens än med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos (formulering utan konserveringsmedel). De flesta var okulära från milda till måttliga men inga var allvarliga.

**Tabell 2**

| Organsystemklass                   | Frekvens       | Biverkning                                                                             |
|------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrala och perifera nervsystemet | vanliga        | huvudvärk                                                                              |
| Ögon                               | mycket vanliga | okulär klåda, tillväxt av ögonfransar                                                  |
|                                    | vanliga        | astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, tårbildning, ökad pigmentering av iris; dimsyn |
| Hud och subkutan vävnad            | 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 (flerdosberedning innehållande konserveringsmedel). De flesta var okulära från milda till måttliga men inga var allvarliga.

**Tabell 3**

| <b>Organsystemklass</b>                                       | <b>Frekvens</b>     | <b>Biverkning</b>                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>                     | mindre 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 | periorbitalt erytem                                                                                                                               |
| <i>Allmänna symtom och symptom vid administrationsstället</i> | mindre vanliga      | asteni                                                                                                                                            |
| <i>Undersökningar</i>                                         | vanliga             | avvikande leverfunktionstest                                                                                                                      |

Rapporterade biverkningar med ögondroppar innehållande fosfat:  
Förkalkning av hornhinnan i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfat har i mycket sällsynta fall rapporterats hos ett antal patienter med signifikant skadade hornhinnor.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://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: i två-veckorsstudier på råttor och möss gav orala doser på upp till 100 mg/kg/dag ingen toxicitet. Denna dosering uttryckt som mg/m<sup>2</sup> är minst 70 gånger högre än den oavsiktliga dosen som utgörs av en flaska bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning hos 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 kammarvatten genom trabekelverket och förbättra uveoskleralt utflöde. Reduktionen av det intraokulära trycket börjar cirka 4 timmar efter den första administreringen, och maximal effekt uppnås inom cirka 8-12 timmar. Effekten varar i minst 24 timmar.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande substans. Den är en syntetisk prostamid, som är strukturellt relaterad till prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) 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 konserveringsmedelfri) 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 (konserveringsmedelfri 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  $AUC_{0-24\text{tim}}$  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 melanocyntantalet.

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**

Dinatriumfosfatdodekahydrat  
Citronsyra monohydrat  
Natriumklorid



Saltsyra, utspädd (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätska

## **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. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Polen

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

62186

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2022-06-13

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-03-12