****

28. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bimatoprost ”Stada”, øjendråber, opløsning 0,3 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

29061

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bimatoprost ”Stada”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 0,3 mg bimatoprost

1 dråbe opløsning indeholder cirka 7,5 mikrogram bimatoprost

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:  
1 ml opløsning indeholder 0,05 mg benzalkoniumclorid og 0,95 mg phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

pH 6,8-7,8. Osmolalitet 260 – 330 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bimatoprost er indiceret til reduktion af forhøjet intraokulært tryk (IOP) ved kronisk åbenvinklet glaukom og okulær hypertension hos voksne (som monoterapi eller som supplerende behandling til beta-blokkere).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 1 dråbe i det/de berørte øje/øjne 1 gang dagligt, inddryppet om aftenen. Dosis må ikke gives mere end 1 gang daglig, da hyppigere inddrypning kan mindske den tryknedsættende effekt i øjet.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Bimatoprost har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med moderat til svært nedsat leverfunktion. Behandling af disse patienter bør derfor foregå med forsigtighed. Bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber havde ingen uønsket effekt på leverfunktionen efter 24 måneder hos patienter med tidligere let nedsat leverfunktion eller unormal alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og/eller bilirubin ved *baseline*.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af bimatoprost hos børn i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt.

Administration

Hvis flere topikale øjenlægemidler anvendes, bør administration af hver enkelt ske med mindst 5 minutters mellemrum.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Der er kontraindikation for at anvende bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber hos patienter, der har haft en tidligere mistænkt uønsket reaktion på benzalkoniumchlorid, der har medført afbrud af behandling.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Okulær

Før behandlingen påbegyndes, skal patienten oplyses om muligheden for prostaglandinanalog periorbitopati (PAP) og øget irispigmentering, eftersom dette har været observeret ved behandling med bimatoprost. Nogle af disse ændringer kan være permanente og kan føre til nedsat synsfelt og forskelle i øjnenes udseende, når kun det ene øje behandles (se pkt. 4.8)

Sjældne tilfælde (≥1/1000 til <1/100) af cystoidt makulaødem er rapporteret under behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber. Bimatoprost bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for makulaødem (f.eks. afakiske patienter, pseudoafakiske patienter med iturevet bagerste linsekapsel).

Der har været sjældne spontane rapporter om reaktivering af tidligere cornealinfiltrat eller øjeninfektioner med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber. Bimatoprost bør anvendes med forsigtighed hos patienter med signifikante okulære virusinfektioner (f.eks. herpes simplex) eller uveitis/iritis i anamnesen.

Bimatoprost har ikke været undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjenlidelser, neovaskulær, inflammatorisk, lukketvinklet glaukom, kongenit eller snævervinklet glaukom.

Hud  
Der er risiko for hårvækst på områder, hvor bimatoprost øjendråber gentagne gange kommer i kontakt med huden. Det er derfor vigtigt at applicere bimatoprost som anvist og undgå, at det løber ned på kinden eller andre hudområder.

Luftveje  
Bimatoprost har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat respirationsfunktion. Selv om der er begrænset oplysninger tilgængelige på patienter med astma eller KOL, er der blevet rapporteret om forværring af astma, dysapnø eller KOL, samt rapporter om astma, i efter markedsførings erfaring. Frekvensen af disse symptomer er ikke kendt. Patienter med KOL, astma eller nedsat respirationsfunktion grundet andre forhold bør behandles med forsigtighed.

Hjertekar-system  
Bimatoprost har ikke været undersøgt hos patienter med hjerteblok mere alvorlig end første grad eller ukontrolleret hjerteinsufficiens. Der har været et begrænset antal spontane rapporter om bradykardi eller hypotension ved brug af bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning. Bimatoprost bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der er prædisponerede for langsom hjerterytme eller lavt blodtryk.

Andre oplysninger  
I studier af bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulær hypertension er det vist, at eksponering af øjet for mere end én dosis bimatoprost dagligt kan nedsætte den IOP-sænkende effekt (se pkt. 4.5). Patienter, der bruger bimatoprost sammen med andre prostaglandinanaloger, skal monitoreres for ændringer i intraokulært tryk.

Bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber indeholder konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid, som kan absorberes af bløde kontaktlinser. Øjenirritation og misfarvning af de bløde kontaktlinser kan opstå på grund af indholdet af benzalkoniumchlorid. Kontaktlinser bør tages ud før inddrypning og kan isættes igen 15 minutter efter applikation.

Benzalkoniumchlorid, som ofte anvendes som konserveringsmiddel i øjenpræparater, er blevet rapporteret at forårsage punktformet keratopati og/eller toksisk ulcerøs keropati. Da Bimatoprost 0,3 mg/ml indeholder benzalkoniumchlorid kræves tæt opfølgning ved brug hos patienter med tørre øjne, hos patienter, hvor cornea er kompromitteret.

Der har været rapporter om bakteriel keratitis i forbindelse med brug af flerdosisbeholdere med øjenprodukter til lokal anvendelse. Disse beholdere var utilsigtet blevet kontamineret af patienter, der i de fleste tilfælde havde en anden øjensygdom. Patienter med defekt i øjets epiteloverflade har større risiko for at udvikle bakteriel keratitis.

Kontakt mellem flaskens spids og øjet, omgivende områder, fingre samt alle andre overflader skal forhindres for at undgå, at øjendråberne kontamineres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Ingen interaktion forventes hos mennesker, da systemiske koncentrationer af bimatoprost er ekstremt lave (under 0,2 ng/ml) efter okulær dosering med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber. Bimatoprost biotransformeres af flere enzymer og ad flere baner, og ingen virkninger på hepatisk lægemiddel metaboliseringsenzymer er observeret i prækliniske forsøg

I kliniske undersøgelser blev bimatoprost anvendt samtidig med et antal forskellige oftalmiske beta-blokerende øjenmidler uden tegn på interaktioner.

Samtidig anvendelse af biatoprost og andre glaukommidler end topiske beta-blokkere er ikke evalueret under supplerende glaukombehandling.

Der er en risiko for, at den IOP-sænkende effekt af prostaglandinanaloger (f.eks. biatoprost) nedsættes hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvis de bruges sammen med andre prostaglandinanaloger (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data om bimatoprosts virkning på fertiliteten hos mennesker.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af bimatoprost hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje toksiske doser (se pkt. 5.3).

Bimatoprost bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om bimatoprost udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist udskillelse af bimatoprost i mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med biatoprost seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bimatoprost påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Ligesom med enhver øjenbehandling skal patienten, hvis synet bliver sløret efter administration, vente med at køre bil eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier er over 1800 patienter blevet behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber. Ved at kombinere data fra fase III undersøgelser af bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber som monoterapi og som supplerende brug, var de hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger: vækst af øjenvipper hos op til 45% i det første år med forekomsten af nye rapporter faldende til 7% efter andet år og 2% efter tredje år, konjunktival hyperæmi (for det meste en antydning eller en mild form, som anses for ikke-inflammatorisk) i op til 44% i det første år med forekomsten af nye rapporter faldende til 13% ved andet år og 12% efter tredje år, og okulær pruritus hos op til 14% af patienterne i det første år med forekomsten af nye rapporter faldende til 3% efter andet år og 0% efter tredje år. Mindre end 9% af patienterne afbrød på grund af en bivirkning i det første år med forekomsten af yderligere patient seponeringer var 3% ved både 2 og 3 år.

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber eller i perioden efter markedsføring. De fleste var okulære, lette og ingen var alvorlige.

Meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjældne (<1/10.000), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) bivirkninger præsenteres efter systemorganklasse i tabellen nedenfor. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | Ikke kendt | Allergiske reaktioner inclusive tegn og symptomer på allergiske reaktioner i øjet og allergisk dermatitis |
| *Nervesystemet* | almindelig | hovedpine |
|  | ikke almindelig | svimmelhed |
| *Øjne* | meget almindelig | konjunktival hyperæmi, okulær pruritus, vækst af øjenvipper, prostaglandinanalog periorbitopati |
|  | almindelig | overfladisk punktformig keratitis, corneaerosion, brændende følelse i øjet, øjenirritation, allergisk conjunctivitis, blefaritis, forværring af visuel skarphed, astenopi, konjunktivalt ødem, fremmedlegeme fornemmelse, okulær tørhed, øjensmerter, fotofobi, tåreflåd, øjenudflåd, synsforstyrrelser/sløret syn, øget iris-pigmentering, mørke øjenvipper, rødmen af øjenlåg, øjenlågskløe |
|  | ikke almindelig | retinal blødning, uveitis, cystisk maculaødem, regnbuehindebetændelse, blefarospasme, tilbagetrækning af øjenlåg, periorbitalt erytem, øjenlågsødem |
|  | ikke kendte | ubehag i øjnene |
| *Vaskulære sygdomme* | almindelig | hypertension |
| *Luftveje, thorax og mediastinal lidelser* | ikke kendte | astma, forværring af astma, forværring af KOL og dyspnø. |
| *Mave-tarm-kanalen* | ikke almindelig | kvalme |
| *Hud og subkutane væv* | almindelig | pigmentering af periokulær hud |
|  | ikke almindelig | hirsutisme. |
|  | ikke kendt | Misfarvning af huden (periokulær) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | ikke almindelig | asteni |
| *Undersøgelser* | almindelig | unormal leverfunktionstest |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)*

Prostaglandinanaloger inklusive bimatoprost kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning i øjenlågets sulcus, ptose, enoftalmi, øjenlågsretraktion, involution af dermatochalase og synlig inferior sclera. Forandringerne er typisk milde og kan opstå så tidligt som en måned efter påbegyndelse af behandling med bimatoprost og kan medføre nedsat synsfelt, også uden at patienten lægger mærke til det. PAP er også forbundet med periokulær hudhyperpigmentering eller misfarvning og hypertrikose. Alle forandringer er blevet set at være delvist eller fuldt reversible efter seponering eller skift til alternative behandlinger.

*Irishyperpigmentering*

Den øgede irispigmentering er sandsynligvis permanent. Ændringen i pigmentering skyldes øget melaninindhold i melanocytterne snarer end en stigning i antallet af melanocytter. Virkningerne af øget irispigmentering på langt sigt kendes ikke. De farveændringer i iris, der ses ved administration af bimatoprost i øjet, vil muligvis først blive synlige efter adskillige måneder til år. Typisk breder den brune pigmentering omkring pupillen sig koncentrisk mod periferien af iris, og hele iris eller dele deraf bliver mere brunlig. Hverken naevi eller fregner i iris synes at blive påvirket af behandlingen. Efter 12 måneder var incidensen af irishyperpigmentering med bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber 0,5 %. Efter 12 måneder var incidensen ed bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber 1,5 % (se pkt. 4.8 tabel 2), og den steg ikke ved behandling i 3 år.

Hornhindeforkalkning i forbindelse med brug af øjendråber, som indeholder phosphat er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos patienter med signifikant beskadigede hornhinder.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering, og det er usandsynligt, at der vil opstå overdosering efter okulær anvendelse.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Såfremt bimatoprost ved et uheld indtages, kan følgende informationer være nyttige: I 2-ugers orale rotte- og museforsøg fremkaldte doser på op til 100 mg/kg/dag ikke nogen toksicitet. Denne dosis er mg/m2 er mindst 70 gange højere end den ved et uheld indtagne dosis af 1 flaske bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber hos et barn, der vejer 10 kg.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Øjenmidler, prostaglandinanaloger, ATC-kode: S 01 EE 03.

Virkningsmekanisme

Den virkningsmekanisme, hvorved bimatoprost nedsætter det intraokulære tryk hos mennesker er ved at øge kammervandsafløbet gennem trabekelværket og øge det uveosclerale afløb.

Nedsættelsen af det intraokulære tryk indtræder ca. 4 timer efter første administration og maksimal virkning opnås efter ca. 8-12 timer. Virkningsvarigheden opretholdes i mindst 24 timer.

Bimatoprost er et middel med potent okulær hypotensiv aktivitet. Det er et syntetisk prostamid, som i strukturen ligner prostaglandin F2α (PGF2α), og som ikke virker gennem nogen kendte prostaglandinreceptorer. Bimatoprost efterligner selektivt virkningen af nyopdagede biosyntetiske substanser, som kaldes prostamider. Prostamidreceptorens struktur er imidlertid endnu ikke bestemt.

Pharmakodynamisk virkning

Klinisk virkning og sikkerhed

Under 12 måneders monoterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml hos voksne, hvor der sammenlignedes med timolol, varierede middelændringen i intraokulært tryk (IOT) fra baseline om morgenen (08.00) med -7,9 til -8,8 mmHg. Ved ingen af besøgene varierede IOT-middelværdien på døgnbasis målt i løbet af forsøgsperiodens 12 måneder mere end 1,3 mmHg i løbet af en dag, og værdien oversteg aldrig 18,0 mmHg.

I et 6-måneders klinisk forsøg med bimatoprost 0,3 mg/ml til sammenligning med latanoprost observeredes et statistisk større fald i middelværdien for IOT om morgenen (fra -7,6 til -8,2 mmHg for bimatoprost versus -6,0 til -7,2 mmHg for latanoprost) ved samtlige besøg gennem hele forsøget. Konjunktival hyperæmi, vækst af øjenvipper og okulær pruritus forekom signifikant hyppigere med bimatoprost end med latanoprost, men forekomsten af patienter, der udgik på grund af utilsigtede hændelser var lav, og forskellen var ikke statistisk signifikant.

Sammenlignet med behandling med beta-blokker alene, sænkede tillægsbehandling med beta-blokker og bimatoprost 0,3 mg / ml det gennemsnitlige intraokulære tryk om morgenen (08:00) med -6,5 til -8,1 mmHg.

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af bimatoprost hos patienter med åbenvinklet glaukom med pseudoexfoliativ og pigment glaukom og kronisk vinkel-lukket glaukom med åben iridotomi.

Ingen klinisk relevant effekt på hjertefrekvens og blodtryk er observeret i kliniske forsøg.

Pædiatrisk population

Bimatoprost sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til under 18 år er ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bimatoprost gennemtrænger human cornea og sclera godt *in vitro*. Efter okulær administration hos voksne er den systemiske eksponering for bimatoprost meget lav med ingen akkumulering over tiden. Efter 1 daglig okulær administration af 1 dråbe 0,3 mg/ml bimatoprost i begge øjne i 2 uger toppede blodkoncentrationer inden for 10 minutter efter dosering og faldt til under den laveste påviselige grænse (0,025 ng/ml) inden for 1,5 time efter dosering. Cmax og AUC 0-24t middelværdier var nogenlunde de samme på dag 7 og 14 med hhv. ca. 0,08 ng/ml og 0,09 ng•t/ml, hvilket angiver, at en stabil bimatoprostkoncentration blev opnået i løbet af den første uge af okulær dosering.

Fordeling

Bimatoprost distribueres moderat i legemsvæv, og den systemiske distributionsvolumen hos mennesker ved stabil tilstand var 0,67 l/kg. I humant blod findes bimatoprost hovedsagelig i plasma. Plasmaproteinbindingen af bimatoprost er ca. 88%.

Biotransformation

Bimatoprost den væsentligste cirkulerende art i blodet, ved det systemiske kredsløb efter okulær dosering. Bimatoprost gennemgår oxydering, N-deethylering og glucuronisering for at danne en række forskellige metabolitter.

Elimination

Bimatoprost elimineres primært ved udskillelse via nyrerne, op til 67% af en intravenøs dosis administreret til raske frivillige forsøgspersoner blev udskilt i urinen, 25% af dosen blev udskilt via fæces. Elimineringshalveringstiden, bestemt efter intravenøs administration, var ca. 45 minutter, den totale blod-clearance var 1,5 l/t/kg.

Egenskaber hos ældre patienter

Efter 1 dosis 2 gange om dagen med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, var AUC0-24t middelværdien af 0,0634 ng•t/ml bimatoprost hos ældre (forsøgspersoner over 65 år) signifikant højere end 0,0218 ng•t/ml hos unge raske voksne. Dette resultat er dog ikke klinisk relevant, da systemisk eksponering hos både ældre og unge forsøgspersoner er meget lav ved okulær dosering. Der var ingen akkumulering af bimatoprost i blodet over tiden, og sikkerhedsprofilen var nogenlunde den samme hos ældre og unge patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Hos aber, som fik okulært bimatoprost i koncentrationer på ≥0,3 mg/ml daglig i 1 år, sås en stigning i irispigmentering og reversibel dosisafhængig periokulær virkning, som var karakteriseret ved prominent øvre og/eller nedre sulcus og udvidelse af øjenspalten. Tilsyneladende skyldes stigningen i irispigmentering øget stimulation af melaninproduktion i melanocytter og ikke en stigning i melanocyttallet. Der er ikke observeret funktionsmæssige eller mikroskopiske ændringer med relation til de periokulære virkninger, og virkningsmekanismen bag de periokulære forandringer kendes ikke.

I en række *in vitro-* og *in vivo-*forsøg udviste bimatoprost hverken mutagen eller karcinogen aktivitet.

Bimatoprost nedsatte ikke fertiliteten hos rotter, der fik doser op til 0,6 mg/kg/døgn (mindst 103 gange den tilsigtede humane eksponering). I embryo/føtale udviklings­undersøgelser hos mus og rotter blev der ved doser, der var hhv. mindst 860 og 1700 gange højere end de humane doser, observeret aborter, men ingen påvirkning af udviklingen. Disse doser medførte systemisk eksponering, som var henholdsvis mindst 33 og 97 gange højere end den tilsigtede humane eksponering. I peri- og postnatale forsøg med rotter bevirkede toksicitet hos moderdyret nedsat drægtighedsperiode, fosterdød og nedsat legemsvægt hos ungerne ved doser på ≥0,3 mg/kg/døgn (mindst 41 gange den tilsigtede humane eksponering). Ungernes nerveadfærdsfunktion blev ikke påvirket.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Citronsyre, monohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid eller saltsyre (for justering af pH)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

4 uger efter første åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide LDPE-flasker med hvid LDPE-dråbepipette lukket med hvid HDPE-sikkerhedsskruelåg.

Hver flaske har en påfyldningsvolumen på 2,5 ml eller 3 ml.

Fås i følgende pakninger:

* æsker med 1 eller 3 flasker à 2,5 ml opløsning.
* æsker med 1 eller 3 flasker à 3 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

53453

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. oktober 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. november 2023