

 26. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Iricryn, øjendråber, opløsning**

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

32552

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iricryn

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 0,3 mg bimatoprost.

Hver 5 ml flaske indeholder 3 ml opløsning.

Hver 11 ml flaske indeholder 9 ml opløsning

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 0,95 mg phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, farveløs opløsning

pH 6,8 til 7,8

Osmolalitet: 280 til 320 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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 afficerede øje/øjne 1 gang dagligt, inddryppet om aftenen. Dosis må ikke gives mere end 1 gang dagligt, da hyppigere inddrypning kan mindske den tryknedsættende effekt i øjet.

Iricryn er en steril opløsning, der ikke indeholder nogen konserveringsmidler.

*Pædiatrisk population*

Bimatoprosts sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt.

*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 (formulering med konserveringsmiddel) medførte ingen uønsket effekt på leverfunktionen efter 24 måneders brug hos patienter med tidligere let nedsat leverfunktion eller unormal alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller bilirubin ved baseline.

Indgivelsesmåde

Kun til okulær brug.

Iricryn er en steril opløsning, der ikke indeholder nogen konserveringsmidler.

Hvis tårevejene aflukkes, eller øjenlågene lukkes i 2 minutter, nedsættes den systemiske absorption. Dette kan mindske de systemiske bivirkninger og øge den lokale effekt.

Hvis flere lokalt virkende øjenlægemidler anvendes, bør inddrypning med dem ske med mindst 5 minutters mellemrum. Øjensalver skal administreres sidst.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Øjne

Inden 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 af cystoid makulaødem er rapporteret under bimatroprost 0,3 mg/ml øjendråber (formulering med konserveringsmiddel) behandling (≥1/1.000 til <1/100). 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, opløsning (formulering med konserveringsmiddel). 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 i områder, hvor bimatoprost-opløsningen gentagne gange kommer i kontakt med hudens overflade. 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. Mens de foreliggende oplysninger om patienter med astma eller KOL i anamnesen er begrænsede, er der efter markedsføringen indberettet forværring af astma, dyspnø og KOL samt indberettet astma. Hyppigheden af disse symptomer kendes ikke. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med KOL, astma eller forringet respirationsfunktion som følge af andre tilstande.

Hjerte-karsystem

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 (formulering indeholdende konserveringsmiddel). Bimatoprost bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der er prædisponerede for langsomt hjertesrytme 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. Patienter, der bruger bimatoprost sammen med andre prostaglandin­analoger, skal monitoreres for ændringer i intraokulært tryk.

Bimatoprost er ikke blevet undersøgt hos patienter, som bruger kontaktlinser. Kontaktlinser bør tages ud før inddrypning og kan isættes igen 15 minutter efter applikation.

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.

Patienten skal instrueres i at undgå at lade flaskens spids komme i kontakt med øjet eller øjenomgivelser for at undgå øjenskade og kontaminering af øjendråberne.

**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, opløsning. Bimatoprost biotransformeres af flere enzymer og ad flere baner, og ingen virkninger på hepatisk lægemiddel metaboliseringsenzymer er observeret i non-kliniske studier.

I kliniske studier blev bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber (formulering med konserveringsmiddel) anvendt samtidig med et antal forskellige oftalmiske beta-blokerende øjenmidler uden tegn på interaktioner.

Samtidig anvendelse af bimatoprost 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. Iricryn) 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**

Graviditet

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

Iricryn bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

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

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af bimatoprost på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Iricryn påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og 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 et 3-måneders klinisk studie oplevede ca. 29 % af de patienter, som blev behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering (formulering uden konserveringsmidler), bivirkninger. De hyppigst indberettede bivirkninger var konjunktival hyperæmi (for det meste som en antydning eller i en mild form og ikke inflammatorisk), som forekom hos 24% af patienterne, og øjenkløe, som forekom hos 4% af patienterne. Cirka 0,7% af patienterne i gruppen, som blev behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering (formulering uden konserveringsmidler), afbrød behandlingen på grund af en bivirkning i løbet af 3-måneders-studiet.

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske studier med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering (formulering uden konserveringsmidler) eller i perioden efter markedsføring. De fleste var okulære, milde og ingen var alvorlige:

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)) og efter systemorganklasse i tabel 1. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkning**  |
| *Immunsystemet* | ikke kendt | overfølsomhedsreaktion, inklusive tegn og symptomer på øjenallergi og allergisk dermatitis |
| *Nervesystemet*  | ikke almindelig  | hovedpine  |
| ikke kendt | svimmelhed |
| *Øjne*  | meget almindelig  | konjunktival hyperæmi, prostaglandinanalog periorbitopati  |
| almindelig | punktformig keratitis, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, tørre øjne, øjensmerter, øjenkløe, vækst af øjenvipper, øjenlågserytem  |
| ikke almindelig | astenopi, konjunktivalt ødem, fotofobi, øget tåreflåd, irishyperpigmentering, sløret syn, øjenlågskløe, øjenlågsødem  |
| ikke kendt | øjenflåd, ubehag i øjnene |
| *Vaskulære sygdomme*  | ikke kendt | forhøjet blodtryk  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  | ikke kendt  | astma, forværring af astma, forværring af KOL og dyspnø  |
| *Hud og subkutane væv*  | almindelig  | hudhyperpigmentering (periokulær)  |
| ikke almindelig | unormal hårvækst  |
| ikke kendt | misfarvning af huden (periokulær) |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger inklusive Iricryn kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning af 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 Iricryn, 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 snarere 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, opløsning 0,5%. Efter 12 måneder var incidensen med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (formulering med konserveringsmiddel) 1,5% (se pkt. 4.8), og den steg ikke ved behandling i 3 år.

I kliniske studier er over 1.800 patienter blevet behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering med konserveringsmiddel). Ved at kombinere data fra fase III-monoterapi og tillægsbehandling med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering med konserveringsmiddel) var de hyppigst indberettede bivirkninger:

* vækst af øjenvipper hos op til 45% i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 7% i løbet af det andet år og til 2% i løbet af det tredje år
* konjunktival hyperæmi (for det meste som en antydning eller i en mild form og anset for ikke-inflammatorisk) hos op til 44% i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 13% i løbet af det andet år og 12% i løbet af det tredje år
* øjenkløe hos op til 14% af patienterne i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 3% i løbet af det andet år og 0% i løbet af det tredje år.

Færre end 9% af patienterne seponerede behandlingen på grund af en bivirkning i løbet af det første år, og incidensen af yderligere patienter, der ophørte med behandlingen, var 3% i løbet af både 2. og 3. år.

Tabel 2 viser bivirkninger observeret i et 12-måneders klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering med konserveringsmiddel), men indberettet med større hyppighed end med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering (uden konserveringsmiddel). De fleste var okulære, milde til moderate, og ingen var alvorlige.

**Tabel 2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkning**  |
| *Nervesystemet*  | almindelig | hovedpine  |
| *Øjne*  | meget almindelig | ojenkløe, vækst af øjenvipper  |
| almindelig | astenopi, konjunktival ødem, fotofobi, tåreflåd, øget irispigmentering; sløret syn  |
| *Hud og subkutane væv*  | almindelig | øjenlågskløe  |

Ud over de bivirkninger, der ses med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering (formulering uden konserveringsmiddel), viser Tabel 3 yderligere bivirkninger, som er set med bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering med konserveringsmiddel). De fleste var okulære, milde til moderate, og ingen var alvorlige.

**Tabel 3**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkning**  |
| *Nervesystemet*  | ikke almindelig  | svimmelhed  |
| *Øjne*  | almindelig  | corneaerosion, brænden i øjet, allergisk konjunktivitis, blefaritis, dårligere skarpsyn, øjenflåd, synsforstyrrelse, mørkfarvning af øjenvipper  |
| ikke almindelig | retinal blødning, uveitis, cystoidt makulaødem, iritis, blefarospasme, øjenlågsretraktion  |
| *Vaskulære sygdomme*  | almindelig  | forhøjet blodtryk  |
| *Mave-tarm-kanalen*  | ikke almindelig  | kvalme  |
| *Hud og subkutane væv*  | ikke kendt  | periorbitalt erytem  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*  | ikke almindelig  | asteni  |
| *Undersøgelser*  | almindelig  | abnorme leverfunktionstests  |

Bivirkninger indberettet med phosphatholdige øjendråber:

Tilfælde af corneal forkalkning er i meget sjældne tilfælde blevet indberettet hos nogle patienter med signifikante skader på hornhinden i forbindelse med brugen af øjendråber, der indeholder phosphat.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner 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 foreligger ingen oplysninger om overdosering hos mennesker; og det er usandsynligt, at der vil opstå overdosering efter okulær anvendelse.

I tilfælde af overdosering gives symptomatisk og understøttende behandling. Såfremt bimatoprost 0,3 mg/ml ved et uheld indtages, kan følgende informationer være nyttige: i kortvarige rotte- og musestudier fremkaldte orale doser af bimatoprost på op til 100 mg/kg/dag ingen toksicitet. Denne dosis udtrykt som mg/m2 er mindst 70 gange højere end en dosis på hele indholdet af en flaske bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning, indtaget ved et uheld af et barn, der vejer 10 kg.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Prostaglandinanaloger, ATC-kode: S01EE03.

Virkningsmekanisme

Den virkningsmekanisme, hvorved bimatoprost nedsætter det intraokulære tryk hos mennesker, består i 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 F22α (PGF22α), 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.

Klinisk virkning

En 12-ugers (dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe) klinisk studie sammenlignede virkningen og sikkerheden af bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (formulering uden konserveringsmiddel) med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (formulering med konserveringsmiddel). Bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (formulering uden konserveringsmiddel) var non-inferiort i forhold til bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber (formulering med konserveringsmiddel) i sænkningen af det intraokulære tryk i det dårligste øje i forhold til baseline hos patienter med glaukom eller okulær hypertension. Bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (formulering uden konserveringsmiddel) var også ækvivalent med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber (formulering med konserveringsmiddel) til at sænke det gennemsnitlige intraokulære tryk ved hver opfølgning i uge 2, 6 og 12.

Under 12 måneders monoterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber (formulering med konserveringsmiddel) 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 studieperiodens 12 måneder med over 1,3 mmHg i løbet af en dag, og værdien oversteg aldrig 18,0 mmHg.

I et 6-måneders klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber (formulering med konserveringsmiddel) 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 studiet. 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 bivirkninger, var lav, og forskellen var ikke statistisk signifikant.

Sammenlignet med monoterapi med beta-blokker sænkede behandling med beta-blokker suppleret med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber (formulering med konserveringsmiddel) om morgenen (08.00) med -6,5 til -8,1 mmHg.

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

Ingen klinisk relevante virkninger på hjertefrekvens og blodtryk er observeret i kliniske studier.

Pædiatrisk population

Bimatoprosts sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 og op til 18 år er endnu 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 og uden akkumulering over tiden. Efter administration af 1 dråbe bimatoprost 0,3 mg/ml dagligt 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 henholdsvis 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%.

Bimatoprost er den vigtigste cirkulerende art i blodet, når det når frem til den systemiske cirkulation efter okulær administration. Bimatoprost gennemgår dernæst oxydering, N-deethylering og glucuronisering, hvorved der dannes en række forskellige metabolitter.

Elimination

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

Egenskaber hos ældre patienter

Efter administration af bimatoprost 0,3 mg/ml 2 gange dagligt var den gennemsnitlige AUC0-24t-værdi på 0,0634 ng•t/ml bimatoprost hos ældre (studiepersoner over 65 år) signifikant højere end værdien på 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 administration. 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 de non-kliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Hos aber, som fik okulært bimatoprost i koncentrationer på ≥0,3 mg/ml dagligt i 1 år, sås en stigning i irispigmentering og reversibel dosisafhængig periokulær virkning, som var karakteriseret ved prominent øvre og 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*-studier 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 udviklingsstudier 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 studier 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**

Dinatriumphosphatdodecahydrat

Citronsyremonohydrat

Natriumchlorid

Saltsyre, fortyndet (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Kassér 90 dage efter første åbning af flasken.

For opbevaringsforhold for produktet efter første åbning af flasken, se pkt. 6.4.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ikke særlige opbevaringsforhold.

Efter første åbning af flasken, opbevares under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid LDPE-flaske (med henholdsvis 3 ml og 9 ml opløsning) med en flerdosis HDPE-dråbeapplikator og et sikkert HDPE-skruelåg og en kartonæske.

Pakningsstørrelser:

1 flaske á 3 ml

1 flaske á 9 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zakłady Farmaceutyczne "Polpharma" S.A.

ul. Pelplińska 19,

83-200 Starogard Gdański

Polen

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66302

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. februar 2024