

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BIMATOPROST/PHARMATHEN 0,1 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,1 mg βιματοπρόστη.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,2 mg βενζαλκόνιο χλωριούχο.

Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,95 mg φωσφορικών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια.

pH: 6.8-7.8

Ωσμωτικότητα: 290 mOsm/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και σε οφθαλμική υπερτονία σε ενήλικες (ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία στους β-αναστολείς).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι μία σταγόνα στον(ους) προσβεβλημένο(ους) οφθαλμό(ους), μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη το βράδυ. Η δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τη μία φορά την ημέρα, καθώς η συχνότερη χορήγηση μπορεί να μειώσει την επίδραση στην ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της βιματοπρόστης σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η βιματοπρόστη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και, επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με ιστορικό ήπιας ηπατικής νόσου ή ασυνήθιστες τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάτης (AST) και/ή χολερυθρίνης κατά την έναρξη της θεραπείας, η βιματοπρόστη 0,3 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, δεν είχε καμία ανεπιθύμητη αντίδραση στην ηπατική λειτουργία για περισσότερο από 24 μήνες.

Τρόπος χορήγησης

Εάν χορηγούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά φαρμακευτικά σκευάσματα, αυτά πρέπει να χορηγούνται με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 λεπτών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το BIMATOPROST/PHARMATHEN 0,1 mg/ml αντενδείκνυται στους ασθενείς που έχουν κάποια πιθανολογούμενη προηγούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο βενζαλκόνιο χλωριούχο και η οποία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμοί

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα της αύξησης στην ανάπτυξη των βλεφαρίδων, της υπέρχρωσης του δέρματος των βλεφάρων και της αυξημένης μελάγχρωσης της ίριδας, καθώς αυτά έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη βιματοπρόστη. Μερικές από αυτές τις αλλαγές μπορεί να είναι μόνιμες και μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορές στην εμφάνιση των δύο οφθαλμών, όταν η θεραπεία γίνεται μόνο στον ένα. Η αυξημένη μελάγχρωση της ίριδας μπορεί να είναι μόνιμη. Η μεταβολή στη μελάγχρωση οφείλεται στην αυξημένη περιεκτικότητα των μελανοκυττάρων σε μελανίνη και όχι σε αύξηση του αριθμού των μελανοκυττάρων. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της μελάγχρωσης της ίριδας δεν είναι γνωστές. Η αλλαγή στη χρώση της ίριδας που παρατηρείται με την οφθαλμική χορήγηση βιματοπρόστη μπορεί να μην είναι εμφανής για αρκετούς μήνες ή έτη. Συνήθως, η καφέ μελάγχρωση γύρω από την κόρη εκτείνεται ομόκεντρα προς την περιφέρεια της ίριδας, με αποτέλεσμα ολόκληρη η ίριδα ή μέρη της να αποκτούν πιο καστανό χρώμα. Η θεραπευτική αγωγή δεν φαίνεται να επηρεάζει σπίλους ή εφηλίδες της ίριδας. Στους 12 μήνες, το ποσοστό εμφάνισης αύξησης της μελάγχρωσης της ίριδας με τη βιματοπρόστη 0,1 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, ήταν 0,5%. Στους 12 μήνες, το ποσοστό εμφάνισης με τη βιματοπρόστη 0,3 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, ήταν 1,5% (βλ. παράγραφο 4.8, Πίνακα 2) και δεν παρουσιάστηκε αύξηση μετά από 3ετή θεραπεία. Αναφέρθηκε ότι η μελάγχρωση του περιοφθαλμικού δέρματος είναι αναστρέψιμη σε ορισμένους ασθενείς.

Κυστοειδές οίδημα της ωχράς έχει σπάνια αναφερθεί ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), μετά από θεραπεία με βιματοπρόστη 0,3 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Γι' αυτό η βιματοπρόστη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για οίδημα της ωχράς (π.χ. αφακικούς ασθενείς, ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπισθίου περιφακίου).

Έχουν υπάρξει σπάνιες αυθόρμητες αναφορές επανενεργοποίησης προηγούμενων διηθήσεων του κερατοειδούς ή οφθαλμικών λοιμώξεων με τη βιματοπρόστη 0,3 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Η βιματοπρόστη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό σημαντικών οφθαλμικών ιογενών λοιμώξεων (π.χ. απλός έρπης) ή ραγοειδίτιδας/ιρίτιδας.

Η βιματοπρόστη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με φλεγμονώδεις οφθαλμικές παθήσεις, νεοαγγειακό γλαύκωμα, φλεγμονώδες γλαύκωμα, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, συγγενές γλαύκωμα ή γλαύκωμα στενής γωνίας.

Δέρμα

Υπάρχει το ενδεχόμενο τριχοφυΐας σε περιοχές όπου το διάλυμα BIMATOPROST/PHARMATHEN έρχεται επανειλημμένα σε επαφή με το δέρμα. Συνεπώς, είναι σημαντικό η χρήση του BIMATOPROST/PHARMATHEN να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες και να μην κυλάνε οι σταγόνες στο μάγουλο ή σε άλλες περιοχές του δέρματος.

Αναπνευστικό σύστημα

Η βιματοπρόστη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία. Παρότι τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με ιστορικό βρογχικού άσθματος ή ΧΑΠ είναι περιορισμένα, έχουν υπάρξει αναφορές για παρόξυνση βρογχικού άσθματος, δύσπνοια και ΧΑΠ, καθώς και αναφορές για βρογχικό άσθμα, από τη χρήση μετά την κυκλοφορία του σκευάσματος. Η συχνότητα αυτών των

συμπτωμάτων δεν είναι γνωστή. Οι ασθενείς με ΧΑΠ, βρογχικό άσθμα ή μειωμένη αναπνευστική λειτουργία λόγω άλλων καταστάσεων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Η βιματοπρόστη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό σοβαρότερο από πρώτου βαθμού ή μη ρυθμισμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Έχει υπάρξει περιορισμένος αριθμός αυθόρμητων αναφορών βραδυκαρδίας ή υπότασης με τη βιματοπρόστη 0,3 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Το BIMATOPROST/PHARMATHEN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς με προδιάθεση για χαμηλό καρδιακό ρυθμό ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Λοιπές πληροφορίες

Μελέτες της βιματοπρόστης 0,3 mg/ml σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπερτονία κατέδειξαν ότι η συχνότερη έκθεση του οφθαλμού σε περισσότερες από μία δόσεις βιματοπρόστης καθημερινά μπορεί να μειώσει την επίδραση στην ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν βιματοπρόστη με άλλα ανάλογα προσταγλανδίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Το BIMATOPROST/PHARMATHEN 0,1 mg/ml περιέχει το συντηρητικό βενζαλκόνιο χλωριούχο, το οποίο μπορεί να απορροφηθεί από τους μαλακούς φακούς επαφής και να προκαλέσει αποχρωματισμό των μαλακών φακών επαφής. Οι φακοί επαφής πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη και μπορούν να ξανατοποθετηθούν 15 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Έχει αναφερθεί ότι το βενζαλκόνιο χλωριούχο προκαλεί οφθαλμικό ερεθισμό, συμπτώματα ξηροφθαλμίας και μπορεί να επηρεάσει το δακρυϊκό υμένιο και την κερατοειδική επιφάνεια. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ξηροφθαλμία και σε ασθενείς με πιθανή βλάβη του κερατοειδούς.

Σε περίπτωση παρατεταμένης χρήσης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Έχουν υπάρξει αναφορές για βακτηριακή κερατίτιδα που σχετίζεται με τη χρήση περιεκτών πολλαπλών δόσεων τοπικών οφθαλμικών σκευασμάτων. Αυτοί οι περιέκτες μολύνθηκαν ακούσια από ασθενείς που, στις περισσότερες περιπτώσεις, παρουσίαζαν παράλληλα οφθαλμική νόσο. Οι ασθενείς με διαταραχή της οφθαλμικής επιθηλιακής επιφάνειας διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριακής κερατίτιδας.

Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία να αποφεύγουν την επαφή του άκρου του περιέκτη χορήγησης με τον οφθαλμό ή τις περιβάλλουσες δομές, προκειμένου να αποφευχθεί ο τραυματισμός του οφθαλμού και η μόλυνση του διαλύματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Δεν προβλέπονται αλληλεπιδράσεις στον άνθρωπο καθώς οι συστηματικές συγκεντρώσεις της βιματοπρόστης είναι πολύ χαμηλές (μικρότερες από 0,2 ng/ml) μετά από οφθαλμική χορήγηση της βιματοπρόστης 0,3 mg/ml οφθαλμικών σταγόνων, διαλύματος. Η βιματοπρόστη υφίσταται βιομετασχηματισμό από οποιοδήποτε από τα πολλαπλά ένζυμα και οδούς και σε προκλινικές μελέτες δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στα ένζυμα του ήπατος που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε κλινικές μελέτες, η βιματοπρόστη 0,3 mg/ml, οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με διάφορους οφθαλμικούς β-αναστολείς, χωρίς καμία ένδειξη αλληλεπίδρασης.

Η ταυτόχρονη χρήση της βιματοπρόστης με άλλους αντιγλαυκωματικούς παράγοντες εκτός από τους τοπικούς β-αναστολείς, δεν έχει εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια συμπληρωματικής θεραπείας του γλαυκώματος.

Υπάρχει ενδεχόμενο μείωσης της επίδρασης των αναλόγων προσταγλανδίνης (π.χ. BIMATOPROST/PHARMATHEN) στην ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα ανάλογα προσταγλανδίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της βιματοπρόστης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές, τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλ παράγραφο 5.3).

Το BIMATOPROST/PHARMATHEN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η βιματοπρόστη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Ζωϊκές μελέτες έδειξαν ότι η βιματοπρόστη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Πρέπει να ληφθεί μια απόφαση σχετικά με το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα υπάρξει διακοπή από τη θεραπεία με BIMATOPROST/PHARMATHEN, αφού συνεκτιμηθεί το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις της βιματοπρόστης στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το BIMATOPROST/PHARMATHEN έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όπως συμβαίνει με όλες τις οφθαλμικές θεραπείες, εάν κατά την ενστάλαξη εμφανιστεί παροδικό θάμβος όρασης, ο/η ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι η όραση να αποκατασταθεί πριν οδηγήσει ή χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μία 12μηνιαία κλινική μελέτη Φάσης III, περίπου το 38 % των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με τη βιματοπρόστη 0,1 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, εμφάνισαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν η υπεραιμία του επιπεφυκότα (στις περισσότερες περιπτώσεις ανιχνεύσιμη έως ήπια και μη φλεγμονώδους φύσης) που εμφανίστηκε στο 29 % των ασθενών. Περίπου το 4 % των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω οποιουδήποτε ανεπιθύμητου συμβάντος στη 12μηνιαία μελέτη.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ή μετά την κυκλοφορία του σκευάσματος αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της βιματοπρόστης 0,1 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Οι περισσότερες ήταν οφθαλμικές, ήπιες έως μέτριες και καμία δεν ήταν σοβαρή:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος στον Πίνακα 1 εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
----------------------------	-----------	-----------------------

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές	αντίδραση υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων σημείων και συμπτωμάτων αλλεργίας του οφθαλμού και αλλεργικής δερματίτιδας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	όχι συχνές	κεφαλαλγία
	μη γνωστές	ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	πολύ συχνές	υπεραιμία του επιπεφυκότα
	συχνές	στικτή κερατίτιδα, οφθαλμικός ερεθισμός, οφθαλμικός κνησμός, ανάπτυξη των βλεφαρίδων, πόνος του οφθαλμού, ερύθημα βλεφάρου, κνησμός βλεφάρου
	όχι συχνές	ασθenoπία, θολή όραση, διαταραχή του επιπεφυκότα, οίδημα του επιπεφυκότα, αύξηση της μελάγχρωσης της ίριδας, μαδάρωση, οίδημα βλεφάρου
	μη γνωστές	μελάγχρωση του βλεφάρου, οίδημα της ωχράς κηλίδας, περικογχικές και βλεφαρικές μεταβολές που περιλαμβάνουν βάθυνση της βλεφαρικής αύλακας, ξηροφθαλμία, οφθαλμικό έκκριμα, οφθαλμικό οίδημα, αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς, αυξημένη δακρύρροια, δυσφορία του οφθαλμού, φωτοφοβία
Αγγειακές διαταραχές	μη γνωστές	υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	μη γνωστές	βρογχικό άσθμα, παρόξυνση βρογχικού άσθματος, παρόξυνση ΧΑΠ και δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	όχι συχνές	ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	υπέρχρωση δέρματος, υπερτρίχωση
	όχι συχνές	ξηροδερμία, εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, κνησμός
	μη γνωστές	αποχρωματισμός δέρματος (περιοφθαλμικά)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	ερεθισμός της θέσης ενστάλαξης

Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκε βιματοπρόστη 0,3 mg/ml, σε περισσότερους από 1.800 ασθενείς. Σε συνδυασμό των δεδομένων από τη χρήση της βιματοπρόστης 0,3 mg/ml σε μελέτες φάσης III μονοθεραπείας και συμπληρωματικής θεραπείας οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν οι εξής:

- ανάπτυξη των βλεφαρίδων σε ποσοστό έως 45% τον πρώτο χρόνο με τη συχνότητα των νέων αναφορών να μειώνεται στο 7% στα 2 χρόνια και 2% στα 3 χρόνια

- υπεραιμία του επιπεφυκότα (συνήθως περιγράφεται έως ήπια, και δεν είναι φλεγμονώδης) έως και 44% τον πρώτο χρόνο με τη συχνότητα των νέων αναφορών να μειώνεται στο 13% στα 2 χρόνια και 12% στα 3 χρόνια
- οφθαλμικός κνησμός έως 14% των ασθενών τον πρώτο χρόνο με τη συχνότητα των νέων αναφορών να μειώνεται στο 3% στα 2 χρόνια και 0% στα 3 χρόνια. Λιγότεροι από το 9% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών τον πρώτο χρόνο με τη συχνότητα των νέων ασθενών που διέκοψαν να βρίσκεται στο 3% για το 2ο και 3ο χρόνο.

Πρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη βιματοπρόστη 0,3 mg/ml παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Ο πίνακας επίσης περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν και με τα δύο σκευάσματα, αλλά με διαφορετική συχνότητα. Οι περισσότερες ήταν οφθαλμικές, ήπιες έως μέτριες ενώ καμία δεν ήταν σοβαρή: Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	συχνές	κεφαλαλγία
	όχι συχνές	ζάλη
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	πολύ συχνές	οφθαλμικός κνησμός, ανάπτυξη των βλεφαρίδων
	συχνές	διάβρωση του κερατοειδούς, αίσθημα καύσου των οφθαλμών, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, μείωση της οπτικής οξύτητας, ασθenoπία, οίδημα του επιπεφυκότα, αίσθημα ξένου σώματος, ξηροφθαλμία, πόνος του οφθαλμού, φωτοφοβία, δακρύρροια, οφθαλμικό έκκριμα, οπτική διαταραχή/θολή όραση, αύξηση της μελάγχρωσης της ίριδας, υπέρχρωση βλεφαρίδων
	όχι συχνές	αιμορραγία αμφιβληστροειδούς, ραγοειτίδα, κυστοειδές οίδημα της ωχράς, ίριτιδα, βλεφαρόσπασμος, σύσπασση βλεφάρου, περικογχικό ερύθημα
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	συχνές	υπέρταση
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	όχι συχνές	υπερτρίχωση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	όχι συχνές	εξασθένηση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	συχνές	δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν φωσφορικό άλας: Περιπτώσεις ασβέστωσης του κερατοειδούς που σχετίζονται με τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων, οι οποίες περιέχουν φωσφορικό άλας, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε ορισμένους ασθενείς με σημαντική βλάβη του κερατοειδούς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας και είναι απίθανο να εμφανιστεί μετά από οφθαλμική χορήγηση.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Εάν η βιματοπρόστη καταποθεί κατά λάθος, οι παρακάτω πληροφορίες μπορεί να είναι χρήσιμες: σε μελέτες με αρουραίους και ποντίκια με λήψη από το στόμα για δύο εβδομάδες, δόσεις μέχρι και 100 mg/kg/ημέρα δεν προκάλεσαν καμία τοξικότητα. Αυτή η δόση εκφρασμένη σε mg/ml είναι τουλάχιστον 210 φορές υψηλότερη από την κατά λάθος λήψη της δόσης ενός φιαλιδίου βιματοπρόστης 0,1 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, σε παιδί βάρους 10 κιλών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, ανάλογα προσταγλανδίνης, κωδικός ATC: S01EE03.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο η βιματοπρόστη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση στον άνθρωπο είναι η αύξηση της ροής του υδατοειδούς υγρού διαμέσου του δοκιδωτού δικτύου και η ενίσχυση της ραγοειδοσκληρικής ροής. Η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης ξεκινά περίπου 4 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση και το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 8 έως 12 ώρες. Η διάρκεια του αποτελέσματος διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες.

Η βιματοπρόστη είναι ένας ισχυρός οφθαλμικός υποτασικός παράγοντας. Είναι μια συνθετική προσταμίδα, ανήκει δομικά στην ίδια οικογένεια με την προσταγλανδίνη F_{2a} (PGF_{2a}), η οποία δεν δρα δια μέσου κάποιων γνωστών υποδοχέων προσταγλανδίνης. Η βιματοπρόστη μιμείται εκλεκτικά τη δράση των προσφάτως ανακαλυφθεισών ουσιών που συντίθενται βιολογικά και ονομάζονται προσταμίδες. Ο υποδοχέας προσταμίδης, ωστόσο, δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί δομικά.

Κατά τη διάρκεια μιας 12μηνιαίας πιλοτικής μελέτης σε ενήλικες με βιματοπρόστη 0,1 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, οι μέσες ημερήσιες τιμές της ΕΟΠ που μετρήθηκαν σε οποιαδήποτε επίσκεψη κατά τους 12 μήνες διάρκειας της μελέτης δεν διέφεραν πάνω από 1,1 mmHg καθ' όλη την ημέρα και δεν ήταν ποτέ πάνω από 17,7 mmHg.

Δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία από τη χρήση της βιματοπρόστης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και ψευδοαποφολιδωτικό και μελαγχρωστικό γλαύκωμα και σε χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας με έκδηλη ιριδοτομή.

Στις κλινικές μελέτες δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά συσχετιζόμενες επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην αρτηριακή πίεση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της βιματοπρόστης σε παιδιά ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιματοπρόστη διαπερνά καλά τον ανθρώπινο κερατοειδή και σκληρό χιτώνα *in vitro*.

Μετά από οφθαλμική χορήγηση σε ενήλικες, η συστηματική έκθεση της βιματοπρόστης είναι πολύ χαμηλή και δεν συσσωρεύεται με την πάροδο του χρόνου. Μετά από μία ημερήσια οφθαλμική χορήγηση μιας σταγόνας 0,3 mg/ml βιματοπρόστης και στους δύο οφθαλμούς για δύο εβδομάδες, η συγκέντρωση στο αίμα έφτασε στο μέγιστο μέσα σε 10 λεπτά μετά τη χορήγηση και μειώθηκε κάτω από το κατώτατο όριο ανίχνευσης (0,025 ng/ml) μέσα σε 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση. Ο μέσος όρος των τιμών των C_{max} (μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα) και της $AUC_{0-24\text{ώρες}}$ (επιφάνεια που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη) ήταν παρόμοιος κατά τις ημέρες 7 και 14, σε περίπου 0,08 ng/ml και 0,09 ng ώρα/ml αντίστοιχα, ένδειξη ότι επιτεύχθηκε σταθερή συγκέντρωση της βιματοπρόστης κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της οφθαλμικής χορήγησης.

Κατανομή

Η βιματοπρόστη κατανέμεται σε μέτριο βαθμό στους ιστούς του σώματος και ο συστηματικός όγκος κατανομής στον άνθρωπο, σε σταθερή κατάσταση ήταν 0,67 l/kg. Στο ανθρώπινο αίμα, η βιματοπρόστη βρίσκεται κυρίως στο πλάσμα. Η δέσμευση της βιματοπρόστης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 88%.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από οφθαλμική χορήγηση και αφού εισαχθεί στη συστηματική κυκλοφορία, η βιματοπρόστη είναι η κυριότερη μορφή που κυκλοφορεί στο αίμα. Η βιματοπρόστη μετά υφίσταται οξείδωση, N-αποαιθυλίωση και γλυκουρονικήωση μέσω των οποίων σχηματίζεται ποικιλία μεταβολιτών. Οι κύριοι συστηματικοί μεταβολίτες είναι φαρμακολογικά αδρανή γλυκουρονικά συζυγή.

Αποβολή

Η βιματοπρόστη αποβάλλεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, μέχρι 67% της ενδοφλέβιας δόσης που χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές αποβλήθηκε με τα ούρα, ενώ το 25% της δόσης αποβλήθηκε μέσω των κοπράνων. Ο χρόνος ημιζωής, που προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ήταν περίπου 45 λεπτά, η ολική αιματική κάθαρση ήταν 1,5 l/ώρα/kg.

Χαρακτηριστικά σε ηλικιωμένους ασθενείς

Μετά από χορήγηση της βιματοπρόστης 0,3 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, δύο φορές την ημέρα, η μέση τιμή της $AUC_{0-24\text{ώρες}}$ των 0,0634 ng ώρα/ml βιματοπρόστης σε ηλικιωμένους (άτομα 65 ετών και άνω) ήταν σημαντικά υψηλότερη από τα 0,0218 ng ώρα/ml σε νεαρούς υγιείς ενήλικες. Ωστόσο, αυτό το εύρημα δεν είναι κλινικά σχετικό καθώς η συστηματική έκθεση και για τους ηλικιωμένους και για τα νεαρά άτομα ήταν πολύ χαμηλή μετά από οφθαλμική χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία συσσώρευση της βιματοπρόστης στο αίμα με την πάροδο του χρόνου και το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο στους ηλικιωμένους και στους νεαρούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Πίθηκοι στους οποίους χορηγήθηκε οφθαλμική βιματοπρόστη σε συγκεντρώσεις $\geq 0,3$ mg/ml καθημερινά για ένα χρόνο, είχαν μια αύξηση της μελάγχρωσης της ίριδας και αναστρέψιμες δοσοεξαρτώμενες περιοφθαλμικές επιδράσεις, που χαρακτηρίζονταν από έντονη άνω ή –και κάτω σκληρική αύλακα (sulcus) και διευρυμένη μεσοβλεφάρια σχισμή. Η αυξημένη μελάγχρωση της

ίριδας φαίνεται να οφείλεται σε αυξημένη διέγερση της παραγωγής μελανίνης στα μελανοκύτταρα και όχι σε αύξηση του αριθμού των μελανοκυττάρων. Λειτουργικές ή μικροσκοπικές μεταβολές που να σχετίζονται με τις περιοφθαλμικές επιδράσεις δεν έχουν παρατηρηθεί και ο μηχανισμός δράσης για τις περιοφθαλμικές μεταβολές είναι άγνωστος.

Η βιματοπρόσθη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος σε μια σειρά μελετών *in vitro* και *in vivo*.

Η βιματοπρόσθη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρουραίους μέχρι και σε δόσεις 0,6 mg/kg/ημέρα (τουλάχιστον 103 φορές υψηλότερη από την προβλεπόμενη έκθεση στον άνθρωπο). Σε μελέτες σε έμβρυα και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη παρατηρήθηκε άμβλωση αλλά όχι επιδράσεις στην ανάπτυξη σε ποντίκια και αρουραίους, σε δόσεις ήταν τουλάχιστον 860 ή 1.700 φορές υψηλότερες από τις δόσεις σε ανθρώπους, αντίστοιχα. Αυτές οι δόσεις οδήγησαν σε συστηματικές εκθέσεις τουλάχιστον 33 ή 97 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από την προβλεπόμενη έκθεση στον άνθρωπο. Σε αρουραίους περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες, η μητρική τοξικότητα προκάλεσε μειωμένο χρόνο κύησης, εμβρυϊκό θάνατο και μειωμένο βάρος σώματος των απογόνων σε $\geq 0,3$ mg/kg/ημέρα (τουλάχιστον 41 φορές υψηλότερη της προβλεπόμενης έκθεσης στον άνθρωπο). Οι νευροσυμπεριφορικές λειτουργίες κατά την κύηση δεν επηρεάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Benzalkonium chloride

Sodium chloride

Di-sodium hydrogen phosphate heptahydrate

Citric acid monohydrate

Hydrochloric acid ή sodium hydroxide concentrated (για ρύθμιση του pH)

Water for injection

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκό, αδιαφανές φιαλίδιο για οφθαλμικές σταγόνες, από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο που περιέχει 3 ml οφθαλμικού διαλύματος σφραγισμένο με λευκό αδιαφανές LDPE ρύγχος και λευκό HDPE/LDPE καπάκι με δακτύλιο ασφαλείας.

Διατίθενται τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: κουτιά που περιέχουν 1 ή 3 φιαλίδια των 3 ml διαλύματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε
ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 6, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τηλ: 210- 6604300
Fax: 210-6666749
E-Mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

74810/12-10-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1^η έγκριση: 12-10-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ