

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bimatoprost STADA 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine vsebuje 0,1 mg bimatoprost. Ena kapljica vsebuje približno 2,5 mikrograma bimatoprost.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

En mililiter raztopine vsebuje 0,20 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina  
bistra, brezbarvna raztopina  
pH 6,8–7,8; osmolalnost 260–330 mOsmol/kg

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zniževanje zvišanega očesnega tlaka pri kroničnem glavkomu odprtega zakotja in okularni hipertenziji pri odraslih (kot monoterapija ali kot dopolnilna terapija k antagonistom adrenergičnih receptorjev beta).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočen odmerek je ena kapljica v prizadeto oko (očesi) enkrat na dan, aplicirano zvečer. Odmerjanje naj ne presega dajanja enkrat na dan, kajti pogostejša uporaba lahko zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka.

##### Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Bimatoprost niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic ali zmerno do hudo okvaro jeter in ga je zato pri takšnih bolnikih potrebno uporabljati previdno. Pri bolnikih z anamnezo blage boleznii jeter ali z nenormalnimi vrednostmi alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali bilirubina na začetku zdravljenja z bimatoprostom, bimatoprost 0,3 mg/ml kapljice za oko, raztopina, v 24 mesecih ni imela neželenega učinka na delovanje jeter.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost bimatoprost pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani.

##### Način uporabe

Če bolnik uporablja več različnih zdravil za oko za lokalno uporabo, jih je potrebno aplicirati v razmiku najmanj 5 minut.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Zdravilo Bimatoprost STADA 0,1 mg/ml je kontraindicirano pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli domnevni neželeni učinek na benzalkonijev klorid, zaradi katerega so prenehali uporabljati zdravilo.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Oči

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolnika obvestiti o možni rasti trepalnic, temnenju kože veke in povečani pigmentaciji šarenice, saj so to spremembe, ki so jih opazili med zdravljenjem z bimatoprostom. Nekatere od teh sprememb so lahko trajne in lahko vodijo do razlik v videzu oči, če je zdravljeno le eno oko. Povečana pigmentacija šarenice bo verjetno trajna. Pigmentacija se spremeni zaradi povečane vsebnosti melanina v melanocitih in ne zaradi povečanega števila melanocitov. Dolgoročni učinki povečane pigmentacije šarenice niso znani. Spremembe barve šarenice ob uporabi bimatoprostu lahko ne zaznamo nekaj mesecev ali let. Rjava pigmentacija okoli zenice se v prizadetem očesu običajno koncentrično razširi proti periferiji šarenice, ki postane v celoti ali delno bolj rjava. Zdravljenje kot kaže ne vpliva na nevuse in pege šarenice. Po 12 mesecih je bila pojavnost hiperpigmentacije šarenice z bimatoprostom 0,1 mg/ml, kapljicami za oko, raztopino, 0,5 %. Pri uporabi bimatoprostu 0,3 mg/ml kapljic za oko, raztopine, je bila pojavnost po 12 mesecih 1,5 % (glejte poglavje 4.8, preglednica 2) in se v naslednjih 3 letih zdravljenja ni povečala. Poročali so, da je pigmentacija periorbitalnega tkiva pri nekaterih bolnikih reverzibilna.

Občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) so poročali o cistoidnem makularnem edemu kot posledici zdravljenja z bimatoprostom 0,3 mg/ml, kapljicami za oko, raztopino. Zato je treba pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za makularni edem (npr. bolniki z afakijo, bolniki s psevdofakijo s poškodovano posteriorno lečno kapsulo) bimatoprost uporabljati previdno.

Pri uporabi bimatoprostu 0,3 mg/ml kapljic za oko, raztopine, so redko spontano poročali o reaktivaciji predhodnih infiltratov roženice ali očesnih okužbah. Pri bolnikih s pomembnimi virusnimi okužbami očesa (npr. z virusom herpes simpleks) ali uveitisom/iritisom v anamnezi je treba bimatoprost uporabljati previdno.

Bimatoprostu niso preskušali pri bolnikih z očesnimi vnetji, neovaskularnim in z vnetjem pogojenim glavkomom zaprtega zakotja, kongenitalnim glavkomom ali glavkomom zoženega zakotja.

#### Koža

Na območjih, kjer je raztopina bimatoprostu večkrat v stiku s površino kože, se lahko pojavi rast dlak. Zato je treba bimatoprost uporabljati v skladu z navodili in preprečiti, da steče na lica ali druge predele kože.

#### Respiratorni sistem

Bimatoprostu niso preskušali pri bolnikih z oslabeлим delovanjem respiratornega sistema. Čeprav je o bolnikih z anamnezo astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni na voljo malo podatkov, obstajajo poročila o poslabšanju astme, dispneje ali kronične obstruktivne pljučne bolezni in poročila o astmi iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. Pogostnost teh simptomov ni znana. Bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, astmo ali oslabeлим delovanjem respiratornega sistema zaradi drugih bolezenskih stanj je treba zdraviti previdno.

#### Kardiovaskularni sistem

Bimatoprostu niso preučevali pri bolnikih z obliko srčne blokade težjo kot prve stopnje ali pri nekontroliranem kongestivnem srčnem popuščanju. Pri bimatoprostu 0,3 mg/ml kapljicah za oko, raztopini, obstaja omejeno število spontanih poročil o bradikardiji ali hipotenziji. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k počasnemu srčnemu utripu ali nizkemu krvnemu tlaku, je treba bimatoprost uporabljati previdno.

### Druge informacije

V študijah bimatoprost 0,3 mg/ml pri bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo se je pokazalo, da lahko večkratna izpostavljenost očesa več kot enemu odmerku bimatoprost dnevno zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki bimatoprost uporabljajo z drugimi analogi prostaglandina, je treba spremljati spremembe očesnega tlaka.

Bimatoprost 0,1 mg/ml vsebuje konzervans benzalkonijev klorid (200 ppm), ki se lahko absorbira v mehke kontaktne leče. Zaradi prisotnosti benzalkonijevega klorida lahko pride do draženja oči in obarvanja mehkih kontaktnih leč. Kontaktne leče je potrebno pred vkapanjem odstraniti, 15 minut po vkapanju se jih lahko ponovno vstavi.

Za benzalkonijev klorid, ki se običajno uporablja kot konzervans v očesnih zdravilih, obstajajo poročila, da povzroča točkasto keratopatijo in/ali toksično ulcerozno keratopatijo. Ker zdravilo Bimatoprost STADA 0,1 mg/ml vsebuje 200 ppm benzalkonijevega klorida (štirikrat večja koncentracija kot v bimatoprostu 0,3 mg/ml kapljicah za oko), ga je treba pri bolnikih s suhimi očmi, pri bolnikih pri katerih je morda roženica poškodovana, in pri bolnikih, ki jemljejo več različnih kapljic, ki vsebujejo benzalkonijev klorid, uporabljati previdno. Poleg tega je pri daljši uporabi pri teh bolnikih potreben dodaten nadzor.

V zvezi z uporabo večodmernih vsebnikov lokalnih očesnih zdravil poročajo o nastanku bakterijskega keratitisa. Te vsebnike so nenamerno okužili bolniki, ki so v večini primerov imeli sočasne očesne bolezni. Pri bolnikih s poškodbo očesne epiteljske površine je nevarnost za pojav bakterijskega keratitisa večja.

Bolnike je treba opozoriti, da vrh kapalke ne sme priti v stik z očesom ali območjem okoli očesa, zato da se prepreči poškodba očesa in okužba raztopine.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Ker je sistemska koncentracija bimatoprost pri lokalni uporabi bimatoprost 0,3 mg/ml kapljic za oko, raztopine, na obeh izjemno nizka (manj kot 0,2 ng/ml), interakcij pri ljudeh ni pričakovati. Bimatoprost se biotransformira s katerim koli od številnih encimov ali poti. Pri predkliničnih študijah ni bilo opaziti učinka na jetrne encime, ki presnavljajo zdravilne učinkovine.

Pri kliničnih študijah so bimatoprost 0,3 mg/ml, kapljice za oko, raztopino uporabili sočasno s številnimi drugimi očesnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta brez dokazov o interakcijah.

Sočasna uporaba bimatoprost in drugih zdravil proti glavkomu, poleg lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta med dopolnilno terapijo glavkoma, ni bila raziskana.

Pri bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo se lahko pri uporabi z drugimi analogi prostaglandina zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka analogov prostaglandina (npr. bimatoprost; glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi bimatoprost pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih maternalnotoksičnih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Če ni nujno potrebno, se bimatoprost med nosečnostjo ne sme uporabljati.

## Dojenje

Ni znano, ali se bimatoprost izloča v materino mleko pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se bimatoprost izloča v mleko. Treba se je odločiti, ali naj se prekine dojenje ali naj se prekine zdravljenje z bimatoprostom, pri tem pa je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

## Plodnost

Ni podatkov o učinkih bimatoprosta na plodnost pri ljudeh.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bimatoprost ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Tako kot pri ostalih zdravljenjih oči morajo bolniki, če se jim po vkapanju pojavi začasno zamegljen vid, počakati z vožnjo ali upravljanjem strojev, dokler se vid ne zbistri.

### **4.8 Neželeni učinki**

V 12-mesečni klinični študiji III. faze so se neželeni učinki pojavili pri približno 38 % bolnikov, ki so uporabljali bimatoprost 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopino. Neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bila hiperemija veznice (večinoma komaj opazna do blaga in brez vnetja), ki se je pojavila pri 29 % bolnikov. V 12-mesečni študiji je zaradi neželenih dogodkov zdravilo prenehalo uporabljati približno 4 % bolnikov.

V kliničnih preskušanjih z bimatoprostom 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopina, ali v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Večinoma so se pojavljali na očesu, bili so blagi in niso bili resni.

V preglednici 1 so zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neželeni učinki z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) razvrščeni po organskih sistemih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1**

| <b>Organski sistem</b>           | <b>Pogostnost</b>  | <b>Neželeni učinek</b>   |
|----------------------------------|--------------------|--|
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | neznana pogostnost | preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki in simptomi očesne alergije in alergijskega dermatitisa                                       |
| <i>Bolezni živčevja</i>          | občasni            | glavobol   |
| <i>Očesne bolezni</i>            | zelo pogosti       | hiperemija veznice   |
|                                  | pogosti            | točkasti keratitis, draženje očesa, očesni pruritus, rast trepalnic, bolečine v očeh, eritem veke, pruritus veke                           |
|                                  | občasni            | astenopija, zamegljen vid, konjunktivna motnja, konjunktivni edem, hiperpigmentacija šarenice, madaroza, edem vek                          |
|                                  | neznana pogostnost | makularni edem, pigmentacija veke, periorbitalne spremembe in spremembe očesnih vek, vključno s poglobitvijo sulkusa očesne veke, suhe oči |

|  |                    |   |
|--|--------------------|---|
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | neznana pogostnost | astma, poslabšanje astme, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni in dispneja |
| <i>Bolezni prebavil</i>  | občasni            | navzea  |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i>                                | pogosti            | hiperpigmentacija kože, hipertrichoza   |
|  | občasni            | suha koža, tvorba krast na robovih vek, pruritus  |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>         | pogosti            | draženje na mestu uporabe   |

V kliničnih študijah je bilo z bimatoprostom 0,3 mg/ml zdravljenih preko 1800 bolnikov. S kombinacijo podatkov iz III. faze monoterapije in dopolnilne terapije z bimatoprostom 0,3 mg/ml, so bila najpogostejša poročila o neželenih učinkih:

- rast trepalnic pri do 45 % bolnikov v prvem letu z upadom števila novih poročil na 7 % pri 2 letih in na 2 % pri 3 letih;
- hiperemija veznice (najpogosteje komaj opazna do blaga in domnevno nevnetnega izvora) pri do 44 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 13 % pri 2 letih in na 12 % pri 3 letih;
- okularni pruritus pri do 14 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 3 % pri 2 letih in na 0 % pri 3 letih. Manj kot 9 % bolnikov je prekinilo zdravljenje zaradi katerega koli neželenega dogodka v prvem letu, s 3 % porastom števila prekinitev zdravljenja bolnikov v 2. in 3. letu.

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v zvezi z bimatoprostom 0,3 mg/ml, so prikazani v preglednici 2. V preglednici so tudi neželeni učinki, ki so se pojavili pri obeh jakostih, vendar različno pogosto. Večinoma so se pojavljali na očesu, bili so blagi do zmerni in niso bili resni. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

## Preglednica 2

| <b>Organski sistem</b>                | <b>Pogostnost</b>  | <b>Neželeni učinek</b>  |
|---------------------------------------|--------------------|---|
| <i>Bolezni živčevja</i>               | pogosti            | glavobol  |
|                                       | občasni            | omotica   |
| <i>Očesne bolezni</i>                 | zelo pogosti       | očesni pruritus, rast trepalnic   |
|                                       | pogosti            | erozija roženice, pekoče oči, alergijski konjunktivitis, blefaritis, slabšanje ostrine vida, astenopija, konjunktivni edem, občutek tujka v očesu, suhe oči, bolečine v očeh, fotofobija, solzenje, očesni izcedek, motnje vida/zamegljen vid, povečana pigmentacija šarenice, temnenje trepalnic |
|                                       | občasni            | retinalne krvavitve, uveitis, cistoidni makularni edem, iritis, blefarospazem, retrakcija vek, periorbitalni eritem   |
|                                       | neznana pogostnost | enoftalmus  |
| <i>Žilne bolezni</i>                  | pogosti            | hipertenzija  |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i>       | občasni            | hirzutizem  |
| <i>Splošne težave in spremembe na</i> | občasni            | astenija  |

|                         |         |                                  |
|-------------------------|---------|----------------------------------|
| <i>mestu aplikacije</i> |         |                                  |
| <i>Preiskave</i>        | pogosti | nenormalni testi jetrne funkcije |

Neželeni učinki pri kapljicah za oko, ki vsebujejo fosfate:

O primerih kalcifikacije roženice so poročali v zelo redkih primerih pri nekaterih bolnikih z močno poškodovano roženico, ki so uporabljali kapljice za oko, ki vsebujejo fosfate.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja in ni verjetno, da bi se pojavili pri lokalni uporabi na očeh.

Če pride do prevelikega odmerjanja, naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Če bolnik bimatoprost pomotoma zaužije, je lahko koristna naslednja informacija: v dvotedenskih študijah pri peroralni aplikaciji pri podganah in miših odmerki v koncentraciji do 100 mg/kg/dan niso povzročili toksičnosti. Ta odmerek, izražen kot mg/m<sup>2</sup>, je najmanj 210-krat večji kot nenamerno zaužit odmerek ene plastenke bimatoprost 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopina, pri otroku, ki tehta 10 kg.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, analogi prostaglandina, oznaka ATC: S01EE03

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja, s katerim bimatoprost znižuje zvišan očesni tlak pri ljudeh, je povečanje iztekanja prekatne vodice skozi trabekularno omrežje in povečanje uveoskleralnega iztekanja. Zniževanje očesnega tlaka se začne približno 4 ure po prvi aplikaciji. Največji učinek je dosežen v približno 8 do 12 urah in traja najmanj 24 ur.

Bimatoprost je močno delujoča učinkovina za zniževanje očesnega tlaka. Je sintetični prostamid, strukturno podoben prostaglandinu F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), ki ne deluje preko katerega koli znanega prostaglandinskega receptorja. Bimatoprost selektivno posnema učinke pred kratkim odkritih biosintetiziranih učinkovin, imenovanih prostamidi. Struktura prostamidnega receptorja še ni bila raziskana.

Med 12-mesečno ključno študijo pri odraslih, ki so uporabljali bimatoprost 0,1 mg/ml kapljice za oko, se povprečne dnevne vrednosti očesnega tlaka, izmerjene ob katerem koli obisku v 12-mesečnem obdobju trajanja študije, niso razlikovale za več kot 1,1 mmHg skozi ves dan in nikoli niso bile večje kot 17,7 mmHg.

Bimatoprost 0,1 mg/ml kapljice za oko vsebujejo benzalkonijev klorid v koncentraciji 200 ppm.

Na voljo je malo izkušenj z uporabo bimatoprost pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja s psevdoeksfoliativnim in pigmentnim glavkomom ter kroničnim glavkomom zaprtega zakotja s patentirano iridotomijo.

V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnih učinkov na srčni utrip in krvni tlak.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bimatoprost pri otrocih, starih od 0 do manj kot 18 let, nista bili dokazani.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Bimatoprost *in vitro* dobro prodira v človeško roženico in beločnico. Po lokalni uporabi v očesu pri odraslih je sistemska izpostavljenost bimatoprostu zelo majhna, bimatoprost pa se v daljšem časovnem obdobju ne kopiči. Po očesnem odmerku ene kapljice bimatoprost 0,3 mg/ml enkrat dnevno v obe očesi v dveh tednih, je koncentracija v krvi narasla v 10 minutah po odmerku in se znižala pod spodnjo mejo zaznavnosti (0,025 ng/ml) v 1,5 ure po odmerku. Povprečne  $C_{max}$  in  $AUC_{0-24h}$  vrednosti so bile podobne na 7. dan, približno 0,08 ng/ml, in 14. dan, približno 0,09 ng•h/ml, kar kaže da je bilo stanje dinamičnega ravnovesja koncentracije bimatoprost doseženo v prvem tednu lokalne uporabe v očesu.

### Porazdelitev

Bimatoprost se slabo porazdeljuje v telesnih tkivih. Sistemski volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh je bil 0,67 l/kg. V človeški krvi se bimatoprost nahaja predvsem v plazmi. Vezava bimatoprost na plazemske proteine je približno 88-odstotna.

### Biotransformacija

Po očesni aplikaciji bimatoprost je bimatoprost po vstopu v sistemski obtok glavna krožeča učinkovina v krvi. Bimatoprost po oksidaciji, N-deetiletaciji in glukuronidaciji tvori različne oblike presnovkov.

### Izločanje

Bimatoprost se primarno izloča skozi ledvice. Do 67 % apliciranega intravenskega odmerka zdravim odraslim prostovoljcem se je izločilo z urinom, 25 % odmerka se je izločilo z blatom. Razpolovna doba izločanja, določena po intravenskem dajanju, je bila približno 45 minut. Skupni očistek iz krvi je bil 1,5 l/h/kg.

### Značilnosti pri starejših bolnikih

Po dvakrat dnevnom odmerjanju bimatoprost 0,3 mg/ml, kapljic za oko, raztopine je bila povprečna  $AUC_{0-24h}$  vrednost bimatoprost pri starejših (osebe stare 65 let ali starejše) 0,0634 ng•h/ml, kar je znatno več kot pri zdravih mlajših odraslih, kjer dosega 0,0218 ng•h/ml. Vendar ta ugotovitev ni klinično pomembna, ker je sistemska izpostavljenost pri očesnem odmerjanju za obe starostni skupini bolnikov zelo majhna. V daljšem časovnem obdobju ni bilo kopičenja bimatoprost v krvi. Varnostni profil je bil podoben pri starejših in mlajših bolnikih.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V nekliničnih študijah so zabeležili učinke le pri izpostavljenosti, ki naj bi znatno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže, da je to za klinično uporabo manj pomembno.

V enoletni študiji, kjer so opice dnevno prejemale v oko bimatoprost v koncentraciji  $\geq 0,3$  mg/ml, so opazili povečanje pigmentacije šarenice in reverzibilne, z odmerkom pogojene, periokularne učinke, za katere sta bila značilna izrazit zgornji in/ali spodnji sulkus in širjenje palpebralne fisure. Povečanje pigmentacije šarenice je kot kaže povzročeno s povečano stimulacijo tvorbe melanina v melanocitih in

ne zaradi povečanega števila melanocitov. Funkcionalnih ali mikroskopskih sprememb, povezanih s periokularnimi učinki, ni bilo opaziti. Mehanizem delovanja za periokularne spremembe ni znan.

Bimatoprost v številnih študijah *in vitro* in *in vivo* ni kazal mutagenega ali karcinogenega delovanja.

Bimatoprost v koncentracijah do 0,6 mg/kg/dan (vsaj 103-krat večja od predvidene izpostavljenosti pri človeku) ni vplival na rodnost pri podganah. V razvojnih študijah na mišjih in podganjih zarodkih/plodih z odmerki, ki so bili 860- oz. 1700-krat večji od odmerka pri ljudeh, so zabeležili abortuse, vplivov na embrio-fetalni razvoj pa niso opazili. Pri teh odmerkih je prišlo do najmanj 33- oz. 97-krat večje sistemske izpostavljenosti kot pri priporočeni uporabi pri človeku. V peri- /postnatalnih študijah pri podganah je pri odmerkih  $\geq 0,3$  mg/kg/dan (ustreza najmanj 41-kratni predvideni izpostavljenosti pri človeku), prišlo do toksičnosti pri samicah, zaradi česar se je skrajšal čas brejosti, prišlo do smrti plodov in zmanjšane telesne mase skotenih mladičev. Obnašanje mladičev, vezano na njihove živčne in možganske funkcije, ni bilo moteno.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

benzalkonijev klorid  
citronska kislina monohidrat  
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat  
natrijev klorid  
natrijev hidroksid ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev  
4 tedne po prvem odprtju

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Bele plastenke iz polietilena nizke gostote (LDPE) z belim LDPE kapalnikom in zaprte z modrikasto zeleno varnostno navojno zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE).

Vsaka plastenka ima volumen polnjenja 2,5 ml ali 3 ml.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatle, ki vsebujejo 1 ali 3 plastenke po 2,5 ml raztopine,
- škatle, ki vsebujejo 1 ali 3 plastenke po 3 ml raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**



Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/15/02077/001-004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. 11. 2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 3. 2017