

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEMATORİN % 0,01 göz damlası, çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 mL çözeltilinde

#### Etkin madde:

Bimatoprost .....0,1 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Benzalkonyum klorür .....0,08 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Steril göz damlası, çözelti

Berrak, renksiz, gözle görünür partikül içermeyen çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Kronik açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon hastalarında yüksek göz içi basıncının (GİB) düşürülmesi amacıyla monoterapi ajanı olarak ya da topikal beta-blokörlere ek tedavi ajanı olarak endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapide veya adjuvant tedavide kullanıldığında, tavsiye edilen doz, etkilenen göze/gözlere günde bir kez akşamları bir damla BEMATORİN'dir. Doz günde bir damlayı aşmamalıdır, zira sık uygulama göz içi basıncını düşürücü etkiyi azaltabilir.

##### Uygulama şekli:

Göze damlatılarak uygulanır. Damlalık ucunun ve çözeltinin kontamine olmasını önlemek için, şişenin damlalık ucunun gözkapaklarına, çevresine veya başka yüzeylere temas etmemesine dikkat edilmelidir. Kullanılmadığı sürece şişe sıkı bir şekilde kapalı tutulmalıdır.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanıldığı takdirde, ilaçların en az 5 dakika ara ile uygulanması gerekir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bimatoprost 0,1 mg/ml göz damlası, renal veya orta ile şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bimatoprost 0,3

mg/ml göz damlasının başlangıç seviyesinde hafif karaciğer hastalığı veya anormal alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya bilirubin geçmişi olan hastalarda, 24 ay boyunca karaciğer fonksiyonu üzerinde istenmeyen etkisi olmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Bimatoprost 0,1 mg/ml mg göz damlasının 18 yaşın altındaki pediatrik hastalardaki etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. 18 yaşın altındakilerde BEMATORİN kullanılması önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Bimatoprost'a veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

Daha önceden benzalkonyum klorüre bağlı olduğundan şüphelenilen advers reaksiyon nedeniyle tedaviyi bırakan hastalarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### Oküler

Tedaviye başlamadan önce hastalar kirpik uzaması, göz kapağı derisinin koyulaşması ve artan iris pigmentasyonu olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir, çünkü bu durumlar bimatoprost tedavisi sırasında gözlenmiştir. Bu değişikliklerin bazıları kalıcı olabilir ve yalnızca bir gözün tedavi edildiği olgularda, iki göz arasında görünüm açısından farklılıklara yol açabilir. İristeki pigmentasyon artışı kalıcı olabilir. Pigmentasyon değişikliğinin nedeni, melanosit sayısındaki artıştan ziyade melanositlerdeki melanin içeriğinde oluşan artıştır. Pigmentasyon artışının uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Oftalmik bimatoprost uygulamasıyla görülen iris rengi değişiklikleri birkaç ay ila yıl boyunca fark edilemeyebilir. Tipik olarak, göz bebeği etrafında oluşan kahverengi pigmentasyon eş merkezli olarak iris çevresine doğru yayılır ve irisin tamamı veya bir kısmı daha kahverengimsi renk alır. İristeki renkli noktalar veya lekelerinin tedaviden etkilenmediği görülmüştür. 12 ayda, bimatoprost 0,1 mg/ml göz damlası ile birlikte iris pigment artışı bildirilmiştir (insidans, % 0,5). 12 ayda bimatoprost 0,3 mg/ml göz damlası ile bu insidans %1,5 olmuş ve takip eden 3 yıllık tedavide artış göstermemiştir. Periorbital doku pigmentasyonunun bazı hastalarda reversibl olduğu bildirilmiştir.

Bimatoprost 0,3 mg/ml göz damlası kullanımını takiben yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ) kistoid maküler ödem bildirilmiştir. Bu nedenle BEMATORİN maküler ödem açısından bilinen risk faktörleri olan hastalarda (afakik hastalar, posterior lens kapsülü yırtık olan psödo-fakik hastalar gibi) dikkatli uygulanmalıdır.

Bimatoprost 0,3 mg/ml göz damlası ile önceki kornea infiltratlarında veya oküler enfeksiyonda nadir spontan reaktivasyon bildirimleri olmuştur. BEMATORİN önceden önemli bir viral enfeksiyon (örneğin, herpes simplex) veya uveit/iritis geçirmiş olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bimatoprost oküler inflamatuvar rahatsızlıklarda, neovasküler, inflamatuvar, kapalı açılı glokomda, konjenital glokomda veya dar açılı glokomda denenmemiştir.

### Cilt

BEMATORİN'in cilt yüzeyiyle tekrarlanan şekilde temas ettiği alanlarda tüylenme potansiyeli bulunmaktadır. Bu nedenle BEMATORİN'in tavsiye edildiği şekilde uygulanması ve yanak veya diğer cilt alanlarına akmasını önlemek önemlidir.

### Solunum

Bimatoprost 0,1 mg/ml göz damlası, kısıtlanmış solunum fonksiyonu olan hastalarda çalışılmamıştır, bu nedenle bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kısıtlanmış solunum fonksiyonu geçmişi olan hastaların dahil olduğu klinik çalışmalarda solunum üzerinde anlamlı derecede istenmeyen etki görülmemiştir.

### Kardiyovasküler

Bimatoprost 0,1 mg/ml göz damlası birinci dereceden daha ciddi kalp bloğu veya kontrol edilemeyen konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Bimatoprost 0,3 mg/ml göz damlası ile sınırlı sayıda spontan bradikardi veya hipotansiyon bildirilmiştir. Bu nedenle BEMATORİN kalp hızı yavaş veya kan basıncı düşük olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Diğer bilgiler

Glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda bimatoprost 0,3 mg/ml ile yapılan çalışmalarda gözün günde bir dozun üzerinde bimatoprost maruz kalmasının intraoküler basınç düşürücü etkiyi azaltabileceği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Diğer prostaglandin analogları ile birlikte BEMATORİN kullanan hastalar intraoküler basınçlarındaki değişiklikler açısından izlenmelidir.

Göz ilaçlarında yaygın bir prezervan olarak kullanılan benzalkonyum klorürün noktali keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye neden olduğu bildirilmiştir. BEMATORİN 0,08 mg benzalkonyum klorür içerdiğinden göz kuruluğu olan hastalarda ya da korneanın risk altında olduğu olgularda ve benzalkonyum klorür içeren birden çok ilaç kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda hastaların izlenmesi gerekmektedir.

Çok dozlu topikal oftalmik ürün kullanımıyla ilişkili olarak bakteriyel keratit bildirimleri bulunmaktadır. Bu ürünler çoğunlukla aynı zamanda oküler bir hastalığı olan hastalar tarafından kazara kontamine edilmektedir. Oküler epitel yüzeyinde bozulma olan hastalar bakteriyel keratit gelişimi açısından daha büyük risk altındadır.

Çözelti kontaminasyonunun önlenmesi için şişenin ucu göze, çevre dokulara, parmaklara veya başka herhangi bir yüzeye temas ettirilmemelidir.

BEMATORİN, benzalkonyum klorür içermektedir. Benzalkonyum klorür gözde irritasyona sebebiyet verebilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınılmalıdır. Uygulamadan önce

kontakt lens çıkarılmalı ve lensi takmak için en azından 15 dakika beklenmelidir. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

0,3 mg/ml bimatoprost göz damlasının oküler uygulamasından sonra bimatoprostun sistemik konsantrasyonları son derece düşük (0,2 ng/ml'nin altında) olduğundan insanlarda ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Bimatoprost birden fazla enzim ve yolak aracılığı ile biyotransformasyona uğramaktadır ve prelinik deneylerde karaciğerde ilaç metabolize eden enzimlerinden herhangi birine etkisi gözlemlenmemiştir.

Klinik deneylerde, 0,3 mg/ml bimatoprost göz damlası çeşitli farklı oftalmik beta-bloker ajanlarla birlikte kullanılmış ve herhangi bir ilaç etkileşimi tespit edilmemiştir.

Eklemeli glkom tedavisi sırasında bimatoprost 0,1 mg/ml göz damlasının topikal beta-blokerler dışındaki başka antiglkom ajanlar ile birlikte kullanımı değerlendirilmemiştir.

Diğer prostaglandin analogları ile birlikte kullanıldığında, glkomu veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda, prostaglandin analoglarının (örn. BEMATORİN) göz içi basınç düşürücü etkisinin azalma ihtimali vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanıldığı takdirde, ilaçların en az 5 dakika ara ile uygulanması gerekir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma dair veri bulunmamaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi sırasında uygun bir kontraseptif yöntem uygulamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda bimatoprost kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar yüksek maternotoksik dozlarda reproduktif toksisite oluştuğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

BEMATORİN hamilelik sırasında kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Bimatoprost'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bimatoprost'un sütle atıldığını göstermektedir. Tedaviye veya emzirmeye devam

edilip edilmeyeceğine, annenin tedavisinin ve bebeğin emzirilmesinin risk/yararı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

BEMATORİN'in emziren annelerde kullanılmaması önerilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bimatoprostun insanlarda üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Ancak hayvan çalışmalarında yüksek maternotoksik dozlarda üreme toksisitesi gösterilmiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

BEMATORİN'in araba ve makine kullanma becerisi üzerinde ihmal edilebilir bir etkisi vardır. Bütün oküler ilaçlar için olduğu gibi, uygulamayı takiben geçici bir görme bulanıklığı söz konusu olursa, araç veya makine kullanmaya başlamadan önce bulanıklığın geçmesi beklenmelidir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Bimatoprost 0,1 mg/ml ile yapılan 12 aylık Faz III klinik çalışmalarında hastaların % 38'i advers reaksiyon bildirmiştir. En sık bildirilen advers olay konjonktival hiperemidir (genelde eser miktar ile hafif ve non-inflamatuvar cinste), hastaların % 29'unda görülür. Yaklaşık olarak hastaların % 4'ü, bimatoprost 0,1 mg/ml göz damlası ile konjonktival hiperemi nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Aşağıdaki yan etkiler, bimatoprost 0,1 mg/ml ile yapılan klinik çalışmalar sırasında veya pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir. Bunların çoğu oküler, hafif yan etkilerdir ve hiçbiri ciddi değildir.

İstenmeyen etkiler Sistem Organ Sınıfına göre sunulmakta olup her sıklık kategorisinde azalan ciddiyete göre sıralanmıştır. Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

### **Göz hastalıkları**

Çok yaygın: Konjonktival hiperemi.

Yaygın: Noktalı keratit, gözde iritasyon, gözde kaşıntı, kirpiklerde uzama, gözde ağrı, göz kapağında eritem, göz kapağında kaşıntı.

Yaygın olmayan: Astenopi, bulanık görme, konjonktiva rahatsızlığı, konjonktiva ödemi, iriste pigment artışı, madarosis, göz kapağında ödem.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bulantı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Deride hiperpigmentasyon, hipertrikozis.

Yaygın olmayan: Deride kuruluk, göz kapağı kenarında kabuklanma, kaşıntı.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Damlatılan bölgede irritasyon.

Klinik çalışmalarda 1800'den fazla hasta 0,3 mg/ml bimatoprost ile tedavi edilmiştir. 0,3 mg/ml bimatoprost'un kullanıldığı faz III, monoterapi ve birleşik tedavi çalışmalarından elde edilen verilerin birleşimine dayanarak, bildirilen en yaygın istenmeyen etkiler:

- 2. yılda %7 ve 3. yılda %2 yeni rapor insidansı ile ilk yılda %45'e kadar kirpik uzaması.
- 2. yılda %13 ve 3. yılda %12 yeni rapor insidansı ile ilk yılda %44'e kadar konjonktival hiperemi (genelde eser miktar ile hafif ve non-inflamatuvar cinsi olduğu düşünülmüştür).
- 2. yılda %3 ve 3. yılda %0 yeni rapor insidansı ile ilk yılda hastaların %14'üne kadar oküler kaşıntı. İlk yılda hastaların %9'undan azı istenmeyen etkilere bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Tedaviyi bırakma insidansı 2. ve 3. yılda %3'tür.

Aşağıdaki advers etkiler, 0,3 mg/ml bimatoprost ile görülmüştür. Bunlar arasında her iki formülasyon ile ortaya çıkan ancak sıklıkları farklı olan advers olaylar da yer almaktadır. Bunların çoğu oküler, hafif ila orta derecede etkilerdir ve hiçbiri ciddi değildir. İstenmeyen etkiler her sıklık grubunda azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi.

### **Göz hastalıkları**

Çok yaygın: Gözde kaşıntı, kirpiklerde uzama.

Yaygın: Kornea erozyonu, gözde yanma, alerjik konjonktivit, blefarit, görme keskinliğinde kötüleşme, astenopi, konjonktival ödem, yabancı cisim hissi, göz kuruluğu, oküler ağrı, fotofobi, göz yaşarması, gözde akıntı, görme bozukluğu/bulanık görme, iris pigmentasyon artışı, kirpiklerde koyulaşma.

Yaygın olmayan: Retinal hemoraji, uveit, kistoid makula ödemi, iritis, blefarospazm, göz kapağında retraksiyon, periorbital eritem.

Bilinmiyor: Enoftalmi.

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hirsutizm.

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Asteni

## **Araştırmalar**

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testi

Fosfat içeren göz damlaları ile bildirilen istenmeyen etkiler: Belirgin kornea hasarı olan bazı hastalarda fosfat içeren göz damlalarının kullanımıyla ilişkili olarak, çok seyrek korneal kalsifikasyon vakaları bildirilmiştir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir ve oküler uygulamadan sonra görülmesi beklenmez.

Doz aşımı söz konusu olursa, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Yanlışlıkla yutulduğu durumda, aşağıdaki bilgiler yol gösterici olabilir: Sıçan ve farelerdeki iki haftalık oral çalışmalarda, 100 mg/kg/gün'e kadar olan dozları herhangi bir toksisite oluşturmamıştır. mg/m<sup>2</sup> olarak ifade edildiğinde bu doz, 10 kg ağırlığında bir çocukta bir şişe BEMATORİN'in yanlışlıkla alındığı dozdan en az 210 kez daha fazladır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, prostaglandin analogları

ATC kodu: S01EE03

### Etki mekanizması

Bimatoprost insanda trabeküler ağ yoluyla hümor aközün dışa akımını arttırarak ve üveoskleral dışa akımı güçlendirerek intraoküler basıncı azaltır. İntraoküler basıncın azalması, ilacın ilk verilişinden yaklaşık 4 saat sonra başlar ve yaklaşık 8 ila 12 saatte maksimum etkiye ulaşılır. Etki süresi en az 24 saattir.

Bimatoprost güçlü bir oküler hipotansif ajandır. Yapısal olarak, bilinen herhangi bir prostaglandin reseptörü aracılığıyla etkili olmayan prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) ile ilişkili

sentetik bir prostamid tir. Bimatoprost seçici olarak prostamidler olarak adlandırılan, biyolojik olarak sentezlenen yeni keşfedilmiş maddelerin etkilerini taklit eder. Buna karşın prostamid reseptörü yapısız olarak henüz tanımlanmamıştır.

Bimatoprost 0,1 mg/ml ile erişkinlerde yapılan 12 aylık ön çalışmada, 12 ay boyunca herhangi bir ziyarette ölçülen ortalama diüurnal göz içi basınç değerleri arasındaki fark gün boyunca 1,1 mmHg'dan yüksek olmamıştır ve 17,7 mmHg üzerine çıkmamıştır.

BEMATORİN % 0.008 (a/h) konsantrasyonunda benzalkonyum klorür içermektedir.

Bimatoprost 0,1 mg/ml'nin psödoeksfolyatif ve pigmenter glokomu olan açık açılı glokom hastalarında ve patent iridotomili kronik kapalı açılı glokom hastalarında kullanımına ait sınırlı deneyim vardır.

Klinik çalışmalarda, ilacın kalp atış hızı ve kan basıncı üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi görülmemiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

BEMATORİN'in 18 yaşından küçük pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenliliği saptanmamıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Bimatoprost, insan kornea ve sklerasına in vitro olarak iyi penetre olur. Erişkinlerde oküler uygulamadan sonra, bimatoprostun sistemik maruziyeti çok düşüktür ve zamanla herhangi bir birikim olmaz. Toplam iki hafta süreyle her iki göze günde bir kez bir damla 0,3 mg/ml bimatoprostun oküler uygulanmasından sonra, kan konsantrasyonları dozlamadan sonra 10 dakika içinde doruk seviyesine ulaşmış ve dozlamadan sonra 1,5 saat içinde alt tespit sınırının (0,025 ng/ml) altına düşmüştür. Ortalama  $C_{maks}$  ve  $EAA_{0-24saat}$  değerleri, 7 ve 14. günlerde sırasıyla yaklaşık 0,08 ng/ml ve 0,09 ng•saat/ml'dir. Bu da, oküler dozlamamanın ilk haftası içinde kararlı bir bimatoprost konsantrasyonuna ulaşıldığını göstermektedir.

#### Dağılım:

Bimatoprost, vücut dokularına orta düzeyde dağılmaktadır ve kararlı durumda insanlarda sistemik dağılım hacmi 0,67 L/kg'dır. İnsan kanında, bimatoprost esas olarak plazmada bulunur. Bimatoprostun plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 88'dir.

#### Biyotransformasyon:

Bimatoprost, oküler uygulama sonrasında sistemik dolaşıma geçtikten sonra dolaşımdaki başlıca yapılardan biri haline gelir. Daha sonra çeşitli metabolitler oluşturmak üzere oksidasyon, N-deetilasyon ve glukuronidasyon süreçlerinden geçer.



### Eliminasyon:

Bimatoprost, esas olarak renal yolla atılır. Sağlıklı gönüllülere verilen intravenöz bir dozun % 67'si idrarla ve % 25'i feçesle atılmıştır. İntravenöz uygulamadan sonra tespit edilen eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 45 dakikadır ve toplam kan klerensi 1,5 litre/saat/kg'dır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik hastalar:

Günde iki kez bimatoprost 0,3 mg/ml göz damlası uygulamasından sonra, yaşlı bireylerdeki (65 yaş ve üzerindeki kişiler) 0,0634 ng•saat/ml'lik ortalama EAA<sub>0-24saat</sub> değeri genç sağlıklı erişkinlerdeki 0,0218 ng•saat/ml değerinden anlamlı biçimde yüksektir. Buna karşın yaşlı ve genç bireylerle ilişkili sistemik maruziyet, oküler uygulamada son derece düşük olduğu için, bu bulgu klinik açıdan anlamlı değildir. Zaman içinde kanda bimatoprost birikimi olmamıştır, güvenilirlik profili yaşlı ve genç hastalarda benzerdir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Klinik olmayan çalışmalarda etkilerin insandaki maksimal maruziyetin yeterince fazlasına maruz kalındığında ortaya çıktığı düşünülmektedir ve klinik kullanımda önemi azdır.

1 yıl süreyle günde  $\geq 0,3$  mg/ml konsantrasyonlarda oküler bimatoprost uygulanan maymunlarda iris pigmentasyonunda artış ve belirgin üst ve/veya alt sulkus ve palpebral fisurun genişlemesiyle karakterize dozla ilişkili geri dönüşür nitelikte perioküler etkiler gözlenmiştir. Iris pigmentasyonundaki artışın melanosit sayısındaki artıştan değil, melanositlerdeki melanin üretiminin artan uyarımından kaynaklandığı görülmüştür. Perioküler etkilere ilişkin işlevsel ya da mikroskopik değişiklikler gözlenmemiştir. Perioküler değişikliklerin etki mekanizması bilinmemektedir.

Bimatoprost, bir dizi *in vitro* ve *in vivo* deneyde mutajenik veya karsinojenik değildir.

Bimatoprost, 0,6 mg/kg/gün dozlarına (amaçlanan insan maruziyetinin en azından 103 katı) kadar, erkek ve dişi sıçanlarda fertilitiyi bozmamıştır. Fare ve sıçanlarda yapılan embriyo/fetal gelişim çalışmalarında, amaçlanan insan dozunun sırasıyla, en az 860 veya 1700 katı daha yüksek dozlarda gelişimsel etki görülmezken, düşük görülmüştür. Bu dozlar insanda amaçlanan maruziyetin sırasıyla en az 33 ila 97 katı sistemik maruziyet ile sonuçlanmıştır. Sıçanlarda yapılan peri/postnatal çalışmalarda,  $\geq 0,3$  mg/kg/gün (amaçlanan insan maruziyetinin en azından 41 katı) doz verilen dişilerde gebelik süresinde azalma, fetus ölümü ve yavru vücut ağırlığında azalma etkileri görülmüştür. Yavruların nöro-davranışsal işlevleri etkilenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Benzalkonyum klorür

Disodyum EDTA

Disodyum hidrojen fosfat heptahidrat

Sitrik asit monohidrat

Sodyum klorür  
Sodyum hidroksit  
Hidroklorik asit  
Enjeksiyonluk su

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.  
Şişe açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Damlalıklı, şeffaf, düşük yoğunluklu polietilen şişe ve beyaz polipropilen çevirmeli kapaktan oluşan ambalaj içerisinde, 2,5 mL'lik solüsyon olarak sunulmaktadır.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.  
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303  
Küçükçekmece/İSTANBUL  
Tel: 0212 692 92 92  
Faks: 0212 697 00 24

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2017/946

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:21.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**