

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bimagan 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține bimatoprost 0,1 mg.

O picătură conține bimatoprost aproximativ 2,5 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Un ml soluție conține clorură de benzalconiu 0,20 mg.

Un ml soluție conține fosfați 0,95 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede, incoloră.

pH 6,8 – 7,8.

Osmolalitate 260 – 330 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare crescute în glaucomul cronic cu unghi deschis și a hipertensiunii oculare la adulți (ca monoterapie sau ca tratament adjuvant la terapia cu beta-blocante).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afecțati) o dată pe zi, administrată seara. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză pe zi, deoarece o administrare mai frecventă poate diminua efectul de reducere a presiunii intraoculare.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea administrării bimatoprost la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți cu insuficiență hepatică și renală:

Bimatoprost nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată până la severă și, prin urmare, trebuie să fie utilizat cu precauție la acești pacienți. La pacienții cu antecedente de boală hepatică ușoară sau valori anormale ale concentrațiilor plasmatiche de alanin aminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST) și/sau bilirubină la momentul inițial, bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție nu a avut reacții adverse asupra funcției hepatice de-a lungul a 24 de luni.

Mod de administrare

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, fiecare trebuie administrat separat la un interval de cel puțin 5 minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bimagan 0,1 mg/ml este contraindicat la pacienții la care s-a suspectat anterior o reacție adversă la clorura de benzalconiu, care a dus la întreruperea tratamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ocular

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității de creștere a genelor, închidere a culoare a pielii pleoapelor și pigmentare accentuată a irisului, deoarece acestea au fost observate în timpul tratamentului cu bimatoprost. Unele din aceste modificări pot avea caracter permanent și pot duce la diferențe de aspect între ochi atunci când este tratat doar un singur ochi. Este posibil ca pigmentarea accentuată a irisului să fie permanentă. Modificarea pigmentării este cauzată mai degrabă de conținutul crescut de melanină din melanocite decât de creșterea numărului de melanocite. Efectele pe termen lung ale pigmentării accentuate a irisului nu sunt cunoscute. Modificările de culoare ale irisului observate în cazul administrării oftalmice a bimatoprost pot să nu fie vizibile timp de mai multe luni sau ani. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se extinde concentric spre periferia irisului și întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. Nici nevi și nici pistrii irisului nu par să fie afectați de tratament. După 12 luni, incidența hiperpigmentării irisului cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție a fost de 0,5%. După 12 luni, incidența cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, a fost de 1,5% (vezi pct. 4.8 Tabelul 2) și nu a crescut după 3 ani de tratament. Pigmentarea țesutului periorbital s-a dovedit reversibilă la unii pacienți.

Edemul macular cistoid a fost raportat mai puțin frecvent ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) în urma tratamentului cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție. Prin urmare, bimatoprost trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă factori de risc cunoscuți că predispun la edem macular (de exemplu, pacienți cu afachie, pacienți cu pseudofachie cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului).

S-au semnalat raportări spontane rare de reactivare a infiltrărilor corneei sau ale infecțiilor oculare anterioare determinate de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție. Bimatoprost trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de infecții oculare virale semnificative (de exemplu, herpes simplex) sau uveită/irită.

Bimatoprost nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, glaucom neovascular inflamator, cu unghi închis, glaucom congenital sau glaucom cu unghi îngust.

Cutanat

Există posibilitatea creșterii părului în zonele în care soluția de bimatoprost vine în mod repetat în contact cu suprafața pielii. Prin urmare, este important ca bimatoprost să fie administrat conform instrucțiunilor și să se evite ca acesta să curgă pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

Respirator

Bimatoprost nu a fost studiat la pacienții cu funcție respiratorie compromisă. Chiar dacă există informații limitate referitoare la pacienții cu astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică, în timpul experienței ulterioare punerii pe piață au fost înregistrate raportări de exacerbare a astmului bronșic, dispneei și a bolii pulmonare obstructive cronice, precum și raportări de astm bronșic. Frecvența acestor simptome este necunoscută. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, astm bronșic sau cu funcție respiratorie compromisă în urma altor afecțiuni trebuie să fie tratați cu atenție.

Cardiovascular

Bimatoprost nu a fost studiat la pacienții cu bloc cardiac mai sever decât cel de gradul unu sau cu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată. A fost înregistrat un număr limitat de raportări spontane de bradicardie sau hipotensiune arterială la utilizarea bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție. Bimatoprost trebuie utilizat cu precauție la pacienții predispuși la un ritm cardiac lent sau tensiune arterială mică.

Alte informații

În studiile efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, s-a demonstrat că expunerea mai frecventă a ochiului la mai mult de o doză de bimatoprost pe zi poate scădea efectul de reducere a presiunii intraoculare (vezi pct. 4.5). Pacienții care utilizează bimatoprost împreună cu alți analogi de prostaglandine trebuie să fie monitorizați pentru modificări ale presiunii intraoculare.

Bimagan 0,1 mg/ml conține conservantul clorură de benzalconiu (200 ppm), care poate fi absorbit de lentilele de contact moi. Iritația oculară și decolorarea lentilelor de contact moi pot apărea, de asemenea, din cauza prezenței clorurii de benzalconiu. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de instilare și pot fi rePLICATE la 15 minute după administrare.

Despre clorura de benzalconiu, utilizată frecvent cu rol de conservant în medicamentele oftalmice, s-a raportat că produce keratopatie punctiformă și/sau keratopatie ulceroasă toxică. Deoarece Bimagan 0,1 mg/ml conține clorură de benzalconiu 200 ppm (concentrație de patru ori mai mare decât concentrația din bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice), acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu xeroftalmie, la cei cu corneea lezată și la pacienții care utilizează multiple medicamente sub formă de picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu. În plus, este necesară monitorizarea în cazul utilizării prelungite la aceste grupe de pacienți.

S-au semnalat raportări de keratită bacteriană asociată cu utilizarea de recipiente multidoză care conțin medicamente cu administrare topică oftalmică. Aceste recipiente au fost contaminate accidental de către pacienții care, în majoritatea cazurilor, au avut concomitent o altă boală oculară. Pacienții cu o leziune a suprafeței epiteliale oculare prezintă un risc mai mare de a dezvolta keratită bacteriană.

Pacienții trebuie instruiți să nu permită vârfului flaconului de administrare să intre în contact cu ochiul sau structurile din jurul acestuia, pentru a evita lezarea ochiului și contaminarea soluției.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

La om, nu se anticipează interacțiuni, deoarece în urma administrării oftalmice a bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, concentrațiile sistemice de bimatoprost sunt extrem de mici (mai mici de 0,2 ng/ml). Bimatoprost este metabolizat de diferite enzime, pe multiple căi de metabolizare și nu s-au observat efecte asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizarea medicamentelor în cadrul studiilor preclinice.

În cadrul studiilor clinice, bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție a fost utilizat concomitent cu diferite medicamente beta-blocante cu administrare oftalmică, fără dovezi ale unor interacțiuni.

Utilizarea concomitentă de bimatoprost și alte medicamente antiglaucomatoase în afara beta-blocantelor topice nu a fost evaluată în timpul tratamentului adjuvant al glaucomului.

Există un potențial de scădere a efectului de reducere a presiunii intraoculare al analogilor de prostaglandine (de exemplu, bimatoprost) la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, atunci când sunt utilizați concomitent cu alți analogi de prostaglandine (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea bimatoprost la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari maternotoxice (vezi pct. 5.3).

Bimatoprost nu trebuie administrat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bimatoprost este eliminat în laptele uman. Studiile efectuate la animale au indicat eliminarea bimatoprost în laptele matern. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu bimatoprost trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele bimatoprost asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bimatoprost are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Similar oricărui tratament ocular, dacă după înstilară apare o încețoșare tranzitorie a vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea redevine clară înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În cadrul unui studiu clinic de fază III, cu durată de 12 luni s-a constatat că aproximativ 38% dintre pacienții tratați cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție au prezentat reacții adverse. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost hiperemia conjunctivală (majoritatea forme ușoare și de natură neinflamatoare) prezentă la 29% dintre pacienți. Aproximativ 4% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers în cadrul studiului de 12 luni.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție, sau în perioada de după punerea pe piață. Majoritatea au fost oculare, ușoare și niciuna nu a fost gravă.

Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 1 în ordinea descrescătoare a gravității în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	mai puțin frecvente	cefalee
	cu frecvență necunoscută	amețeli
<i>Tulburări oculare</i>	foarte frecvente	hiperemie conjunctivală
	frecvente	keratită punctată, iritație oculară, prurit ocular, creștere a genelor, durere oculară, eritem al pleoapei, prurit al pleoapei
	mai puțin frecvente	astenopie, vedere încețoșată, afecțiuni conjunctivale, edem conjunctival, hiperpigmentare a irisului, madaroză, edem al pleoapei
	cu frecvență	pigmentare palpebrală, edem macular,

	necunoscută	modificări periorbitale și la nivelul pleoapelor, inclusiv adâncire a șanțului palpebral, xeroftalmie, secreții oculare, edem ocular, senzație de corp străin în ochi, lăcrimare accentuată, disconfort ocular, fotofobie
<i>Tulburări vasculare</i>	cu frecvență necunoscută	hipertensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	cu frecvență necunoscută	astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic, exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice și dispneei
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	mai puțin frecvente	greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	frecvente	hiperpigmentare cutanată, hipertricoză
	mai puțin frecvente	xerodermie, cruste la nivelul marginii pleoapei, prurit
	cu frecvență necunoscută	modificare a culorii pielii (periocular)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	frecvente	iritație a zonei instilate
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	cu frecvență necunoscută	reacție de hipersensibilitate, inclusiv semne și simptome de alergii oculare și dermatită alergică

În cadrul studiilor clinice, peste 1800 de pacienți au fost tratați cu bimatoprost 0,3 mg/ml. Conform datelor colectate din studiile clinice de fază III, cu bimatoprost 0,3 mg/ml administrat în monoterapie și ca tratament adjuvant, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost:

- creștere a genelor la până la 45% în primul an, cu incidența noilor rapoartări scăzând la 7% după 2 ani și la 2% după 3 ani.
- hiperemie conjunctivală (în special minimă spre ușoară și considerată a avea un caracter neinflamator) la până la 44% în primul an, cu incidența noilor rapoartări scăzând la 13% după 2 ani și 12% după 3 ani.
- prurit ocular la până la 14% din pacienți în primul an, cu incidența noilor rapoartări scăzând la 3% după 2 ani și 0% după 3 ani. Mai puțin de 9% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza oricărei reacții adverse în primul an, cu incidența întreruperilor la alți pacienți situându-se la 3% atât după 2, cât și după 3 ani.

Reacțiile adverse suplimentare înregistrate cu bimatoprost 0,3 mg/ml sunt prezentate în Tabelul 2. Tabelul include, de asemenea, reacțiile adverse apărute cu ambele formule, însă cu o frecvență diferită. Majoritatea au fost oculare, ușoare spre moderate, și niciuna nu a fost gravă: în cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	frecvente	cefalee
	mai puțin frecvente	amețeli
<i>Tulburări oculare</i>	foarte frecvente	prurit ocular, creștere a genelor
	frecvente	eroziune a corneei, arsură oculară, conjunctivită alergică, blefarită, scădere a acuității vizuale, astenopatie, edem

		conjunctival, senzație de corp străin, xeroftalmie, durere oculară, fotofobie, lăcrimare, scurgeri oculare, tulburări de vedere/vedere încețoșată, pigmentare crescută a irisului, închidere la culoare a genelor
	mai puțin frecvente	hemoragie retinală, uveită, edem macular cistoid, irită, blefarospasm, retracție a genelor, eritem periorbital
<i>Tulburări vasculare</i>	frecvente	hipertensiune arterială
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	mai puțin frecvente	hirsutism
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	mai puțin frecvente	astenie
<i>Investigații diagnostice</i>	frecvente	valori anormale ale parametrilor funcției hepatice

Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat:

Cazuri de calcifiere a corneei au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor oftalmice care conțin fosfat, la unii pacienți cu cornee deteriorată semnificativ.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478-RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj și este improbabil să se producă în urma administrării oftalmice.

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Dacă bimatoprost este ingerat accidental, următoarele informații pot fi utile: în studii cu durată de două săptămâni efectuate la șobolan și șoarece, la administrarea orală de doze de până la 100 mg/kg/zi nu s-a produs niciun fel de toxicitate. Această doză exprimată ca mg/m² este de cel puțin 210 ori mai mare decât rezultată din ingerarea accidentală a unei doze dintr-un flacon de bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție, de către un copil cu greutatea de 10 kg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate oftalmologice, analogi de prostaglandine, codul ATC: S01EE03.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune prin care bimatoprost reduce presiunea intraoculară la om constă în creșterea filtrării umorii apoase prin rețeaua trabeculară și creșterea filtrării uveosclerale. Reducerea presiunii intraoculare începe la aproximativ 4 ore de la prima administrare și efectul maxim este atins în aproximativ 8 - 12 ore. Durata efectului este menținută timp de cel puțin 24 de ore.

Bimatoprost este un agent hipotensiv ocular puternic. Este o prostamidă de sinteză, înrudită structural cu prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), care nu acționează prin intermediul niciunui receptor cunoscut al prostaglandinei. Bimatoprost imită selectiv efectele substanțelor biosintetizate nou descoperite numite prostamide. Cu toate acestea, receptorul prostamidei nu a fost încă identificat structural.

În cadrul unui studiu pivotal efectuat la adulți cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, cu durata de 12 luni, valorile diurne medii ale presiunii intraoculare (PIO) măsurate de-a lungul perioadei de studiu de 12 luni au diferit cu maxim 1,1 mmHg pe parcursul unei zile și nu au depășit niciodată 17,7 mmHg.

Bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice conține clorură de benzalconiu în concentrație de 200 ppm.

Există o experiență limitată în ceea ce privește utilizarea bimatoprost la pacienții cu glaucom cu unghi deschis, pseudoexfoliativ și pigmentar și cu glaucom cronic cu unghi închis cu iridotomie prezentă. Nu s-au observat efecte relevante din punct de vedere clinic asupra ritmului cardiac și tensiunii arteriale în studiile clinice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării bimatoprost la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bimatoprost penetrează corneea și sclera umană foarte bine *in vitro*. În urma administrării oculare la adulți, expunerea sistemică la bimatoprost este foarte mică, fără acumulare în timp. În urma administrării oftalmice o dată pe zi a unei picături de bimatoprost 0,3 mg/ml, în ambii ochi, timp de două săptămâni, concentrațiile sanguine au atins maximum în interval de 10 minute după administrarea dozei și au scăzut sub limita inferioară de detectare (0,025 ng/ml) în decurs de 1,5 ore de la administrarea dozei. Valorile medii ale C_{max} și $ASC_{0-24\text{ ore}}$ au fost similare în zilele 7 și 14, fiind de aproximativ 0,08 ng/ml, respectiv 0,09 ng·oră/ml, indicând atingerea unei concentrații plasmatică constante de bimatoprost în decursul primei săptămâni de administrare oftalmică.

Distribuție

Bimatoprost este distribuit moderat în țesuturile organismului și volumul de distribuție sistemic la om la starea de echilibru a fost de 0,67 l/kg. În sângele uman, bimatoprost se regăsește, în principal, în plasmă. Bimatoprost se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 88%.

Metabolizare

Bimatoprost este principala formă circulantă sanguină, odată ce ajunge în circulația sistemică în urma administrării oftalmice. Apoi, bimatoprost este supus oxidării, N-deetilării și glucuronoconjugării pentru a forma o varietate diversă de metaboliți.

Eliminare

Bimatoprost este eliminat, în principal, prin excreție renală, până la 67% din doza administrată intravenos voluntarilor sănătoși a fost excretată în urină, 25% din doză a fost excretată prin materii fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, determinat în urma administrării intravenoase, a fost de aproximativ 45 de minute; clearance-ul total sanguin a fost de 1,5 l/oră și kg.

Caracteristici la pacienții vârstnici

În urma administrării de două ori pe zi a bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, valoarea medie a $ASC_{0-24\text{ ore}}$ a bimatoprost de 0,0634 ng·oră/ml la vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau mai mult)

a fost semnificativ mai mare, comparativ cu valoarea de 0,0218 ng•oră/ml la adulții tineri sănătoși. Cu toate acestea, această concluzie nu este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece expunerea sistemică atât pentru vârstnici, cât și pentru subiecții tineri a rămas extrem de mică în urma administrării oftalmice. Nu s-a produs, în timp, nicio acumulare de bimatoprost în sânge și profilul de siguranță a fost similar la vârstnici și la pacienții tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Maimuțele cărora li s-au administrat oftalmic doze de bimatoprost de $\geq 0,3$ mg/ml zilnic, timp de 1 an, au prezentat o accentuare a pigmentării irisului și efecte perioculare reversibile asociate dozei caracterizate printr-un șanț palpebral superior și/sau inferior proeminent și o lărgire a fantei palpebrale. Pigmentarea accentuată a irisului pare să fie determinată de stimularea crescută a producției de melanină în melanocite și nu de o creștere a numărului de melanocite. Nu s-au observat modificări funcționale sau microscopice asociate efectelor perioculare, iar mecanismul de acțiune pentru modificările perioculare este necunoscut.

Bimatoprost nu s-a dovedit a fi mutagen sau carcinogen într-o serie de studii *in vitro* și *in vivo*.

Bimatoprost nu a afectat fertilitatea la șobolani până la doze de 0,6 mg/kg/zi (cel puțin de 103 ori mai mari decât expunerea anticipată la om). În studiile privind dezvoltarea embrionară/fetală s-au observat avorturi, dar nu și efecte asupra dezvoltării la șoareci și șobolani, la doze care au fost de minim 860 de ori sau, respectiv, de 1700 ori mai mari decât doza recomandată la om. Aceste doze au dus la expuneri sistemice de minim 33 sau, respectiv, 97 de ori mai mari decât expunerea anticipată la om. În studiile peri/postnatale la șobolan, toxicitatea maternă a determinat o reducere a duratei de gestație, deces fetal și greutate scăzută a puilor la doze $\geq 0,3$ mg/kg/zi (determinând o expunere de minim 41 de ori mai mare decât expunerea anticipată la om). Funcțiile neurocomportamentale ale puilor nu au fost afectate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconiu
Acid citric monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Clorură de sodiu
Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni
4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane albe din PEJD, cu picurător alb din PEJD și închise cu capac cu filet, verde-albăstrui, cu inel de siguranță din PEÎD.

Fiecare flacon are un volum de umplere de 2,5 ml sau 3 ml.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- cutii care conțin 1 sau 3 flacoane a câte 2,5 ml soluție.
- cutii care conțin 1 sau 3 flacoane a câte 3 ml soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13576/2020/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020