

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bimatoprost Accord , 0,1 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,1 mg bimatoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 0,2 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Klarowny, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych.

pH roztworu wynosi 6,8-7,8, a jego osmolalność wynosi 270-310 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przewlekłej jaskrze otwartego kąta i nadciśnieniu ocznym u osób dorosłych (w monoterapii lub jako leczenie wspomagające podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kropla do chorego oka (oczu) raz na dobę, stosowana wieczorem. Nie należy podawać częściej niż raz na dobę, gdyż częstsze podawanie może zmniejszać działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bimatoprost Accord u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie badano stosowania bimatoprostu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i dlatego u tych pacjentów należy stosować go ostrożnie. U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby o łagodnym nasileniu lub wyjściowo nieprawidłowymi wartościami aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i (lub) bilirubiny, w ciągu 24 miesięcy nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór na czynność wątroby.

Sposób podawania

Jeśli stosuje się więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy działający miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5-minutowym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Bimatoprost Accord jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości podejrzewano reakcję niepożądaną na benzalkoniowy chlorek, wymagającą przerwania stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oczy

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o możliwości nadmiernego wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powieki i wzmożenia pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia bimatoprostem. Niektóre z tych zmian mogą mieć charakter trwały i mogą prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy leczone jest tylko jedno oko. Możliwe, że wzmożona pigmentacja tęczówki będzie miała charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy, a nawet lat. Brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się na ogół koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, a silniejsza pigmentacja obejmuje całą tęczówkę albo niektóre jej części. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór wynosiła 0,5%. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8, Tabela 2) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia. Według doniesień niektóre przypadki hiperpigmentacji tkanek okołoooczodołowych mogą być przemijające.

Zgłaszano rzadkie przypadki torbielowatego obrzęku płamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) po leczeniu bimatoprostem 0,3 mg/ml w postaci kropli do oczu, roztwór. Z tego względu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki) produkt leczniczy Bimatoprost Accord należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml w postaci kropli do oczu, roztwór odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. U pacjentów po przebytych istotnych zakażeniach wirusowych oka (np. opryszczka zwykła), zapaleniu błony naczyniowej lub zapaleniu tęczówki produkt leczniczy Bimatoprost Accord należy stosować ostrożnie.

Nie badano stosowania bimatoprostu u pacjentów ze stanami zapalnymi gałki ocznej, z jaskrą neowaskularną, jaskrą wrodzoną lub jaskrą z zamkniętym lub wąskim kątem przesączania.

Skóra

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu roztworu Bimatoprost Accord ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu Bimatoprost Accord zgodnie z instrukcją i uważanie, aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

Nie badano stosowania produktu leczniczego Bimatoprost Accord u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową. Podczas gdy dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono POChP lub astmę, w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o zaostrzeniu astmy, duszności, POChP i wystąpieniu astmy. Częstość występowania tych

objawów jest nieznana. Pacjentów z POChP, astmą lub upośledzeniem czynności układu oddechowego z powodu innych stanów należy leczyć z ostrożnością.

Układ krążenia

Nie badano stosowania bimatoprostu u pacjentów z blokiem serca cięższym niż pierwszego stopnia lub niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca. Istnieje ograniczona liczba spontanicznych zgłoszeń bradykardii lub niedociśnienia tętniczego po podaniu bimatoprostu w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml, roztwór. Bimatoprost Accord należy stosować ostrożnie u pacjentów z tendencją do wolnej częstości akcji serca lub niskiego ciśnienia tętniczego.

Inne informacje

W badaniach, w których bimatoprost o stężeniu 0,3 mg/ml podawano pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, wykazano, że częstsza ekspozycja oka na więcej niż jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący bimatoprost razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Bimatoprost Accord, 0,1 mg/ml, krople do oczu, roztwór zawiera substancję konserwującą - benzalkoniowy chlorek (200 ppm), który może być wchłaniany przez miękkie soczewki kontaktowe. Może także wystąpić podrażnienie oka i zmiana barwy miękkich soczewek kontaktowych z powodu obecności benzalkoniowego chlorku. Soczewki należy wyjąć przed zakropieniem i założyć po 15 minutach od zakropienia.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w produktach okulistycznych, może wywoływać keratopatię punktową i/lub toksyczną keratopatię wrzodziejącą. Ponieważ Bimatoprost Accord, 0,1 mg/ml, zawiera 200 ppm benzalkoniowego chlorku (stężenie czterokrotnie większe niż w kroplach do oczu bimatoprost 0,3 mg/ml), należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zespołem suchego oka, możliwym uszkodzeniem rogówki lub stosujących krople do oczu zawierające benzalkoniowy chlorek. W przypadku długotrwałego leczenia zaleca się wówczas monitorowanie stanu pacjentów.

Istnieją doniesienia o przypadkach bakteryjnego zapalenia rogówki związanych ze stosowaniem okulistycznych produktów leczniczych działających miejscowo w pojemnikach wielodawkowych. Pojemniki te zostały przypadkowo skażone przez pacjentów, którzy w większości przypadków mieli współistniejącą chorobę oczu. Pacjenci z uszkodzeniem powierzchni nabłonka rogówki są w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem bakteryjnego zapalenia rogówki.

Należy pouczyć pacjentów, by nie dopuszczali do kontaktu końcówki dozownika z okiem lub sąsiadującymi strukturami w celu uniknięcia urazu oka i skażenia roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przewiduje się interakcji u ludzi, gdyż ogólnoustrojowe stężenia bimatoprostu 0,3 mg/ml w postaci kropli do oczu, roztwór po podaniu do worka spojówkowego są bardzo niskie (poniżej 0,2 ng/ml). Bimatoprost ulega biotransformacji z udziałem wielu enzymów, na drodze wielu przemian metabolicznych, a w badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano żadnego wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące leki.

W badaniach klinicznych, bimatoprost 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór był stosowany w skojarzeniu z wieloma różnymi produktami okulistycznymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne bez oznak interakcji.

Skojarzone stosowanie produktu leczniczego Bimatoprost Accord i leków przeciwjaskrowych innych niż miejscowe leki beta-adrenolityczne nie było badane w czasie wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. produktu Bimatoprost Accord) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym w razie stosowania innych analogów prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania bimatoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Bimatoprost Accord nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka karmiących matek. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Bimatoprost Accord należy podjąć z uwzględnieniem bilansu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bimatoprost Accord wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu leku wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać do czasu poprawy widzenia zanim będzie prowadził samochód lub obsługiwał maszyny.

4.8 Działania niepożądane

W 12-miesięcznym badaniu klinicznym III fazy działania niepożądane wystąpiły u około 38% pacjentów leczonych bimatoprestem 0,1 mg/ml, krople do oczu, roztwór. Najczęściej, bo u 29% pacjentów, zgłaszano przekrwienie spojówek (zwykle zmiany niezapalne, o śladowym lub niewielkim nasileniu). W tym badaniu około 4% pacjentów zrezygnowało z leczenia wskutek wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

W badaniach klinicznych bimatoprostu 0,1 mg/ml, krople do oczu, roztwór lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu, opisywano niżej wymienione działania niepożądane. W większości były to objawy oczne o niewielkim nasileniu. Nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, według malejącego stopnia ciężkości, zgodnie z następującą klasyfikacją częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
--	------------------------------	------------------------------

Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana	reakcja nadwrażliwości obejmująca objawy przedmiotowe i podmiotowe alergii ocznej oraz alergicznego zapalenia skóry
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często	ból głowy
Zaburzenia oka	bardzo często	przekrwienie spojówek
	często	punktowate zapalenie rogówki, podrażnienie oka, świąd oka, wzrost rzęs, ból oka, zaczerwienie powiek, świąd
	niezbyt często	astenopia, niewyraźne widzenie, choroby spojówek, obrzęk spojówek, hiperpigmentacja tęczówki, wypadanie brwi i rzęs, obrzęk powiek
	częstość nieznana	pigmentacja skóry powiek, obrzęk plamki żółtej, zmiany w okolicy oczodołów i powiek obejmujące pogłębienie bruzdy powiekowej, suchość oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	częstość nieznana	astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP i duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	hiperpigmentacja skóry, nadmierny wzrost włosów
	niezbyt często	suchość skóry, strupki na brzegach powiek, świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	podrażnienie w miejscu zakropienia

Ponad 1800 pacjentów było leczonych bimatoprostem 0,3 mg/ml w badaniach klinicznych. Po połączeniu danych z badań III fazy dotyczących stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml, w monoterapii i leczeniu wspomagającym, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były:

- nadmierny wzrost rzęs u nie więcej niż 45% pacjentów w pierwszym roku, przy czym częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 7% w 2. roku oraz do 2% w 3. roku
- przekrwienie spojówek (najczęściej o nasileniu śladowym do łagodnego, bez oznak charakteru zapalnego) u nie więcej niż 44% pacjentów w pierwszym roku, przy czym częstość stwierdzania nowych przypadków spadła do 13% w 2. roku oraz do 12% w 3. roku
- świąd oczu u nie więcej niż 14% pacjentów w pierwszym roku, przy czym częstość stwierdzania nowych przypadków spadła do 3% w 2. roku oraz 0% w 3. roku. Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia różnych zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, przy czym częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

W tabeli 2 przedstawiono inne działania niepożądane bimatoprostu 0,3 mg/ml oraz uwzględniono działania niepożądane występujące z różną częstością podczas stosowania obu stężeń produktów leczniczych. W większości były to objawy oczne o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy

	niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia oka	bardzo często	świąd oka, nadmierny wzrost rzęs
	często	nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości wzroku, astenopia, obrzęk spojówek, uczucie obecności ciała obcego, uczucie suchości oka, ból oka, światłowstręt, łzawienie, wydzielina z oka, zaburzenia wzroku/nieostre widzenie, wzmożona pigmentacja tęczówki, ściemnienie rzęs
	niezbyt często	krwotok siatkówkowy, zapalenie naczyńki, torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoooczodołowy
Zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	hirsutyzm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	astenia
Badania diagnostyczne	często	nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany: U niektórych pacjentów z poważnym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania i nie jest prawdopodobne, aby wystąpiło ono po podaniu do worka spojówkowego.

W przypadku przedawkowania, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia bimatoprostu, przydatne mogą być następujące informacje: w dwutygodniowych badaniach na szczurach i myszach doustne dawki do 100 mg/kg mc./dobę nie działały toksycznie. Dawka ta wyrażona jako mg/m² pc. jest przynajmniej 210-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce z bimatoprestem 0,1 mg/ml, krople do oczu, roztwór przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE03

Mechanizm działania

Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasilanie odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową. Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego zaczyna się po upływie około 4 godzin od pierwszego podania leku, a maksymalne działanie osiągnięte jest w ciągu około 8 do 12 godzin. Działanie utrzymuje się przez przynajmniej 24 godziny.

Bimatoprost jest silnym środkiem obniżającym ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny F_{2α} (PGF_{2α}), który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie niedawno odkrytych substancji otrzymywanych na drodze biosyntezy, zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów.

W 12-miesięcznym podstawowym badaniu z udziałem dorosłych pacjentów, którym podawano bimatoprost 0,1 mg/ml, krople do oczu, średnie dobowe ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzone podczas którejkolwiek z wizyt, mających miejsce w 12-miesięcznym okresie badania, nigdy nie przekraczało 17,7 mm Hg, a różnice dobowe były mniejsze niż 1,1 mm Hg.

Bimatoprost Accord, 0,1 mg/ml, krople do oczu zawiera benzalkoniowy chlorek w stężeniu 200 ppm.

Doświadczenie związane ze stosowaniem bimatoprostu u pacjentów z jaskrą otwartego kąta w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji i jaskrą barwnikową oraz przewlekłą jaskrą zamkniętego kąta po irydotomii jest ograniczone.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bimatoprost Accord u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Bimatoprost przenika dobrze do rogówki i twardówki oka ludzkiego w warunkach *in vitro*. Po podaniu do oka, u dorosłych, ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez akumulacji w czasie. Po stosowaniu raz na dobę jednej kropli bimatoprostu 0,3 mg/ml do obu oczu, przez okres dwóch tygodni, stężenia leku we krwi osiągały wartość szczytową w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnej granicy wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-24h} były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng·h/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnięto w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja

Bimatoprost ulega umiarkowanej dystrybucji do tkanek, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie stacjonarnym u ludzi wynosi 0,67 l/kg. W ludzkiej krwi bimatoprost znajduje się głównie w osoczu. Wiązanie bimatoprostu z białkami osocza wynosi około 88%.

Metabolizm

Po podaniu do oka i przedostaniu się do krążenia bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost podlega następnie oksydacji, N-deetylacji i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Eliminacja

Bimatoprost jest eliminowany głównie przez nerki. Prawie 67% dożylnej dawki podanej zdrowym, dorosłym ochotnikom było wydalane w moczu, a 25% dawki było wydalane z kałem. Okres półtrwania, określony po podaniu dożylnym, wynosił około 45 minut; całkowity klirens krwi wynosił 1,5 l/h/kg mc.

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór dwa razy dziennie, średnia wartość AUC_{0-24h} dla bimatoprostu wynosiła 0,0634 ng·h/ml u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) i była znacznie wyższa niż 0,0218 ng·h/ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i osób młodych, ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu do oka pozostawała bardzo niska. Nie występowała akumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych skutki obserwowano jedynie w przypadkach narażenia, które uznano za przekraczające maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Podawanie małym bimatoprostu w stężeniu $\geq 0,3$ mg/ml na dobę, do oczu, codziennie przez okres 1 roku, powodowało wzrost pigmentacji tęczówki i, zależne od dawki, odwracalne działanie na tkanki wokół oka charakteryzujące się wyraźną górną i (lub) dolną bruzdą i poszerzeniem szpary powiekowej. Nasilenie pigmentacji tęczówki wydaje się być spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano czynnościowych lub mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany w tkankach wokół oka nie jest znany.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* bimatoprost nie wykazywał działania mutagennego ani rakotwórczego.

Bimatoprost nie upośledza płodności u szczurów w dawkach do 0,6 mg/kg mc./na dobę (co najmniej 103-krotnie wyższych od zalecanej dawki dla ludzi). W badaniach nad rozwojem zarodków lub płodów u myszy i szczurów zaobserwowano przypadki poronień i brak wpływu na rozwój płodów przy dawkach, które były odpowiednio przynajmniej 860-krotnie lub 1700-krotnie wyższe niż dawka u ludzi. Dawki te powodowały ogólnoustrojową ekspozycję odpowiednio przynajmniej 33-krotnie lub 97-krotnie wyższą niż zamierzona ekspozycja u ludzi. W badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach, toksyczność u matek powodowała skrócenie czasu ciąży, obumarcie płodu i obniżoną masę ciała potomstwa przy dawce $\geq 0,3$ mg/kg mc./dobę (dawki co najmniej 41-krotnie wyższe od zalecanych dawek dla ludzi). Nie miało to wpływu na funkcje neurobehawioralne potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek

Sodu chlorek

Disodu fosforan siedmiowodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Sodu wodorotlenek lub kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 3 ml roztworu.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1, 3 lub 6 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22974

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.02.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.05.2019