

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bimatoprost Accord, 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 0,05 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 bimatoprestem. 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. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania zmian pigmentacji tęczówki wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia. Według doniesień niektóre przypadki hiperpigmentacji tkanek okołoczołowych mogą być przemijające.

Zgłaszano rzadkie przypadki torbielowatego obrzęku płamki ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) po leczeniu bimatoprestem 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, 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór zawiera substancję konserwującą -benzalkoniowy chlorek, 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 zawiera benzalkoniowy chlorek, przy jego częstym lub przedłużonym stosowaniu konieczne jest monitorowanie pacjentów z zespołem suchego oka lub uszkodzeniem rogówki.

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 badaniach klinicznych 1800 pacjentów otrzymywało bimatoprost 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór. Po połączeniu danych z badań III fazy dotyczących stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór w monoterapii i leczeniu wspomagającym, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nadmierny wzrost rzęs u nie więcej niż 45% pacjentów w pierwszym roku, z częstością występowania nowych zgłoszeń zmniejszającą się 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 spadała do 13% w 2. roku i do 12% w 3. roku oraz świąd oczu u nie więcej niż 14% pacjentów w pierwszym roku, przy czym częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 3% w 2. roku oraz 0% w 3. roku. Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu działania niepożądanego w pierwszym roku oraz 3% w 2. oraz 3. roku leczenia.

W badaniach klinicznych bimatoprostu 0,3 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 nasileniu łagodnym do umiarkowanego. 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).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe alergii ocznej oraz alergicznego zapalenia skóry
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	często	ból głowy
	niezbyt często	zawroty głowy
<b>Zaburzenia oka</b>	bardzo często	przekrwienie spojówek, świąd oka, nadmierny wzrost rzęs
	często	powierzchnowe punktowate zapalenie rogówki, nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, podrażnienie oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości wzroku, astenopia, obrzęk spojówki, uczucie obecności ciała obcego w oku, uczucie suchości oka, ból oka, światłowstręt, łzawienie, wydzielina z oka, zaburzenia wzroku/nieostre widzenie, wzmożona pigmentacja tęczówki, ściemnienie rzęs, zaczerwienie powiek, świąd powiek
	niezbyt często	krwotok siatkówkowy, zapalenie naczyńówki, torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoczodołowy, obrzęk powiek
	częstość nieznana	zmiany w okolicy oczodołów i powiek obejmujące pogłębienie bruzdy powiekowej
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	często	nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	częstość nieznana	astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP i duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	niezbyt często	nudności
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	często	pigmentacja skóry wokół oczu
	niezbyt często	hirsutyzm
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	niezbyt często	astenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	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 zwąpnienia 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/m<sup>2</sup> pc. jest przynajmniej 70-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce z bimatoprestem 0,3 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 osiągnęte 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<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), 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.

Podczas 12 miesięcy monoterapii bimatoprestem 0,3 mg/ml u osób dorosłych, w porównaniu z tymololem, średnia zmiana porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego względem wartości wyjściowej wynosiła od -7,9 do -8,8 mmHg. Podczas każdej wizyty, średnie dobowe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, mierzone w 12-miesięcznym okresie badania, różniły się o nie więcej niż 1,3 mmHg w ciągu dnia i nie były nigdy wyższe niż 18,0 mmHg.

Podczas 6-miesięcznego badania klinicznego z bimatoprestem 0,3 mg/ml, w porównaniu z latanoprestem, na każdej wizycie przez cały okres badania obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (zakres od -7,6 do -8,2 mmHg dla

bimatoprostu względem zakresu od -6,0 do -7,2 mmHg dla latanoprostu). Przekrwienie spojówek, nadmierny wzrost rzęs i świąd oka były statystycznie istotnie częstsze podczas stosowania bimatoprostu niż latanoprostu, jednak częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych była niska i nie różniła się w stopniu statystycznie znaczącym.

W porównaniu z leczeniem samym lekiem beta-adrenolitycznym, terapia skojarzona lekiem beta-adrenolitycznym i bimatoprostem 0,3 mg/ml spowodowała obniżenie średnich wartości porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego w zakresie od -6,5 do -8,1 mmHg.

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**

### Wchłanianie

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 osiągnęto 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% dożylną dawkę 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**

22975

#### **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