

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Treprovist, 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu (*Bimatoprostum*).

Jedna kropla zawiera około 7,5 mikrograma 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

Przejrzysty, bezbarwny roztwór, praktycznie niezawierający cząstek.

pH 6,8 – 7,8; osmolalność 260 – 330 mOsmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u dorosłych pacjentów z przewlekłą jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem śródgałkowym (w monoterapii lub jako leczenie wspomagające podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecaną dawką jest jedna kropla do chorego oka (oczu), podawana raz na dobę, wieczorem. Nie należy przekraczać dawki raz na dobę, gdyż częstsze podawanie może osłabić działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bimatoprostu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

##### *Zaburzenia czynności wątroby i nerek*

Nie badano stosowania bimatoprostu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy stosować go ostrożnie. U pacjentów z chorobą wątroby o lekkim nasileniu w wywiadzie lub wyjściowo nieprawidłową aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i (lub) nieprawidłowym stężeniem bilirubiny, nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml w postaci kropli do oczu na czynność wątroby w ciągu 24 miesięcy.

##### Sposób stosowania

Jeśli pacjent stosuje więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy do stosowania miejscowego, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Stosowanie produktu leczniczego Treprovist jest przeciwwskazane u pacjentów, u których podejrzewana w przeszłości reakcja niepożądana na benzalkoniowy chlorek spowodowała przerwanie leczenia.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Dotyczące oczu

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poinformować o możliwości wzrostu rzęs, ciemnienia skóry powieki i wzmożenia pigmentacji tęczówki, gdyż działania takie obserwowano podczas stosowania bimatoprostu. Niektóre z tych zmian mogą być trwałe i mogą spowodować różnice w wyglądzie oczu, jeśli leczone jest tylko jedno oko. Wzmożona pigmentacja tęczówki może być trwała. Zmiana pigmentacji wynika raczej ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, niż ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznane są długotrwałe skutki zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki po podaniu bimatoprostu do oka może pozostać niezauważona przez kilka miesięcy lub lat. Brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się zwykle koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki i cała tęczówka lub jej część może stać się bardziej brązowa. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml częstość zmiany pigmentacji wynosiła 1,5% i nie zwiększała się po 3 latach leczenia (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia, że niektóre przypadki hiperpigmentacji tkanek okołoooczodołowych mogą być przemijające.

Po leczeniu kroplami do oczu z bimatoprestem w stężeniu 0,3 mg/ml notowano niezbyt częste przypadki ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) torbielowatego obrzęku płamki. Dlatego bimatoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjentów z afacją, pacjentów z pseudofacją z przerwana tylną torebką soczewki).

Po zastosowaniu kropli do oczu, roztworu z bimatoprestem w stężeniu 0,3 mg/ml odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. Bimatoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów po przebytych istotnych zakażeniach wirusowych oka (tj. zakażenie opryszczkowe) lub zapaleniu błony naczyniowej i (lub) zapaleniu tęczówki.

Nie badano stosowania bimatoprostu u pacjentów ze stanem zapalnym oka, jaskrą neowaskularną, jaskrą zapalną, jaskrą z zamkniętym kątem, jaskrą wrodzoną lub z jaskrą z wąskim kątem.

#### Dotyczące skóry

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których roztwór bimatoprostu ma częsty kontakt ze skórą. Dlatego ważne, aby stosować bimatoprost zgodnie z instrukcją i unikać wypłynięcia kropli z oka na skórę policzka lub na inne obszary skóry.

#### Dotyczące układu oddechowego

Nie badano stosowania bimatoprostu u pacjentów z zaburzeniami czynności oddechowej, dlatego u tych pacjentów należy go stosować ostrożnie. W badaniach klinicznych nie obserwowano znaczącego niekorzystnego wpływu na układ oddechowy u pacjentów z zaburzeniami czynności oddechowej w wywiadzie.

#### Dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Nie badano stosowania bimatoprostu u pacjentów z blokiem serca cięższym niż pierwszego stopnia lub z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca. Istnieje ograniczona liczba spontanicznych zgłoszeń bradykardii lub niedociśnienia tętniczego po zastosowaniu kropli do oczu, roztworu z bimatoprestem w stężeniu 0,3 mg/ml. Z tego względu bimatoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z tendencją do wolnego tętna lub niskiego ciśnienia tętniczego.

### Inne informacje

W badaniach z zastosowaniem bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem śródgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na więcej niż jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie śródgałkowe (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących bimatoprost razem z innymi analogami prostaglandyn należy kontrolować, czy nie następują u nich zmiany ciśnienia śródgałkowego.

Treprovist zawiera środek konserwujący, benzalkoniowy chlorek, który może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe. Może on również powodować podrażnienie oka i odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Przed zastosowaniem kropli należy wyjąć soczewki kontaktowe. Można je ponownie założyć po 15 minutach od podania leku.

Istnieją doniesienia, że benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w produktach okulistycznych, powoduje punktowe zapalenie rogówki i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ze względu na jego obecność w produkcie leczniczym Treprovist, podczas częstego lub długotrwałego stosowania konieczne jest ściśle kontrolowanie pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami przebiegającymi z upośledzeniem czynności rogówki.

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

W celu uniknięcia urazu oka i zanieczyszczenia roztworu należy pouczyć pacjenta, że nie wolno dopuścić do kontaktu końcówki zakraplacza z powierzchnią oka lub sąsiadującymi strukturami.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji.

Nie przewiduje się interakcji u ludzi, gdyż podawany do worka spojówkowego bimatoprost w stężeniu 0,3 mg/ml w kroplach do oczu, roztworze osiąga bardzo małe stężenia ogólnoustrojowe (mniejsze niż 0,2 ng/ml). Bimatoprost jest przekształcany przez wiele enzymów i w szeregu szlaków metabolicznych, a w badaniach nieklinicznych nie obserwowano żadnego wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące leki.

W badaniach klinicznych nie wykazano interakcji między bimatoprestem 0,3 mg/ml, krople do oczu a kilkoma różnymi beta-adrenolitykami do podawania do oczu.

Nie badano skojarzonego leczenia bimatoprestem i lekami przeciwjaskrowymi innymi niż miejscowo stosowane beta-adrenolityki w ramach wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie śródgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. bimatoprostu) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem śródgałkowym podczas stosowania innych analogów prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania bimatoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy podawaniu dużych dawek, toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Bimatoprostu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że przenika do mleka badanych zwierząt. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu stosowania bimatoprostu należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Bimatoprost ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tak jak w przypadku wszystkich leków okulistycznych, w razie przemijających zaburzeń widzenia należy odczekać z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn do czasu ustąpienia objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

W ramach badań klinicznych ponad 1800 pacjentów otrzymywało krople do oczu, roztwór z bimatoprestem w stężeniu 0,3 mg/ml. Łączne dane z badań III fazy z zastosowaniem bimatoprostu w monoterapii i leczeniu wspomagającym najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią były: wzrost rzęs - do 45% pacjentów w pierwszym roku, ze zmniejszeniem częstości nowych doniesień do 7% po 2 latach i 2% po trzech latach), przekrwienie spojówek (głównie zmiany niezapalne, o śladowym lub niewielkim nasileniu) - do 44% pacjentów w pierwszym roku, ze zmniejszeniem częstości nowych doniesień do 13% po 2 latach i 12% po 3 latach oraz świąd oka - do 14% pacjentów w pierwszym roku, ze zmniejszeniem częstości nowych doniesień do 3% po 2 latach i 0% po 3 latach. Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie w pierwszym roku z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego, zaś częstość przypadków odstawienia bimatoprostu w drugim i trzecim roku leczenia wyniosła 3%.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml w kroplach do oczu, roztworze i po wprowadzeniu bimatoprostu do obrotu notowano następujące działania niepożądane. W większości były to objawy oczne, o nasileniu od lekkiego do umiarkowanego. Żadne z nich nie miało ciężkiego przebiegu.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	częstość nieznana	reakcja nadwrażliwości, w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe alergii ocznej i alergicznego zapalenia skóry
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	ból głowy
	niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	bardzo często	przekrwienie spojówek, świąd oka, wzrost rzęs
	często	powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki, ubytki rogówki, odczucie pieczenia oka, podrażnienie oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości widzenia, astenopia, obrzęk spojówek, odczucie obecności ciała obcego w oku, suchość oka, ból oka, światłowstręt, łzawienie, wydzielina z oka, zaburzenia widzenia/niewyraźne widzenie, zwiększona pigmentacja łąeczków, ciemnienie

		rzęs, rumień powieki, świąd powieki
	niezbyt często	krwotok do siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka, torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie tęczówki, kurcz powiek, retrakcja powiek, rumień okołoooczodołowy, obrzęk powieki
	częstość nieznana	zmiany w okolicy okołoooczodołowej i powieki, w tym pogłębienie bruzdy powieki
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	częstość nieznana	astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP oraz duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	często	pigmentacja skóry wokół oka
	niezbyt często	hirsutyzm
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	nieprawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby

Działania niepożądane kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki notowano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki po zastosowaniu 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 oka.

Po przedawkowaniu należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie przypadkowego połknięcia kropli do oczu z bimatoprestem mogą być przydatne następujące informacje: w trwających dwa tygodnie badaniach na szczurach i myszach doustnie podawane dawki do 100 mg/kg mc./dobę nie działały toksycznie. Ta dawka wyrażona w mg/m<sup>2</sup> pc. jest co najmniej 70-krotnie większa niż przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg dawka zawarta w jednej butelce kropli do oczu z bimatoprestem o stężeniu 0,3 mg/ml.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, analogi prostaglandyny  
Kod ATC: S01EE03

#### Mechanizm działania

Mechanizm, poprzez który bimatoprost zmniejsza ciśnienie śródgałkowe u ludzi, polega na zwiększeniu odpływu cieczy wodnistej oka przez utkanie beleczkowe i zwiększenie odpływu

naczyniówkowo-twardówkowego.

Zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego rozpoczyna się po upływie około 4 godzin od podania pierwszej dawki, a maksymalne działanie uzyskuje się po upływie 8 do 12 godzin. Działanie to utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Bimatoprost jest silnie działającą substancją zmniejszającą ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid zbliżony budową do prostaglandyny F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie prostamidów - niedawno odkrytych substancji otrzymywanych na drodze biosyntezy. Dotychczas jednak nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas trwającego 12 miesięcy badania u dorosłych z zastosowaniem monoterapii bimatoprestem w stężeniu 0,3 mg/ml lub tymololem, średnia zmiana wobec wartości wyjściowych porannego (08:00) ciśnienia śródgałkowego wynosiła od -7,9 do -8,8 mmHg. Podczas każdej wizyty średnie dobowe ciśnienie śródgałkowe mierzone w trakcie 12-miesięcznego okresu badania nie zmieniało się o więcej niż 1,3 mmHg i nigdy nie przekraczało 18,0 mmHg.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym, w którym porównywano bimatoprost w stężeniu 0,3 mg/ml z latanoprestem, wykazano podczas każdej wizyty w trakcie całego badania statystyczną przewagę bimatoprostu w odniesieniu do zmniejszenia porannego średniego ciśnienia śródgałkowego (w zakresie od -7,6 do -8,2 mmHg dla bimatoprostu wobec -6,0 do -7,2 mmHg dla latanoprostu). Po podaniu bimatoprostu statystycznie częściej niż po podaniu latanoprostu występowało przekrwienie spojówek, wzrost rzęs i świąd oka, ale częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była mała i bez istotnych statystycznie różnic dla obu leków.

W porównaniu z monoterapią lekiem beta-adrenolitycznym, terapia skojarzona beta-adrenolitykiem i bimatoprestem w stężeniu 0,3 mg/ml zmniejszała średnie poranne (08:00) ciśnienie śródgałkowe o -6,5 do -8,1 mmHg.

Dostępne jest ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów z jaskrą otwartego kąta w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji i jaskrą barwnikową oraz przewlekłą jaskrą zamkniętego kąta po irydotomii.

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

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności i bimatoprostu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

W warunkach *in vitro* bimatoprost przenika dobrze do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka u dorosłych ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo mała i nie kumuluje się w czasie. Po podawaniu raz na dobę jednej kropli bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml do obu oczu przez dwa tygodnie stężenie leku we krwi osiągało maksymalną wartość w ciągu 10 minut po podaniu i zmniejszało się do wartości poniżej dolnego progu wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-24 h</sub> 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 osiągnano w pierwszym tygodniu podawania do oka.

#### Dystrybucja

Bimatoprost podlega umiarkowanej dystrybucji do tkanek ciała, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji u ludzi w stanie stacjonarnym 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 dotarciu do krążenia ogólnego bimatoprost stanowi główny związek krążący we krwi. Podlega on następnie utlenieniu, N-deetylacji i glukuronidacji, co powoduje powstanie różnego rodzaju metabolitów.

### Wydalenie

Bimatoprost jest wydalany głównie przez nerki. Do 67% dawki podanej dożylnie zdrowym dorosłym ochotnikom było wydalane w moczu, zaś 25% dawki było wydalane z kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut, zaś całkowity klirens z krwi wynosił 1,5 l/h/kg mc.

### Osoby w podeszłym wieku

Po podawaniu bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml dwa razy na dobę średnia wartość  $AUC_{0-24h}$  wynosząca 0,0634 ng·h/ml u osób w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) była znacząco większa niż wartość u zdrowych młodych dorosłych (0,0218 ng·h/ml). Jednak obserwacja ta nie ma znaczenia klinicznego, gdyż ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu do oka zarówno u osób w podeszłym wieku, jak i u osób młodych, pozostawała bardzo mała. Nie stwierdzono akumulacji bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku i u młodych pacjentów był podobny.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Skutki działania bimatoprostu w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po ekspozycji uznanej za przekraczającą wystarczająco maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji dla zastosowania klinicznego.

U małą codzienne podawanie bimatoprostu w stężeniu  $\geq 0,3$  mg/ml do oka przez 1 rok powodowało zwiększoną pigmentację tęczówki i odwracalne, zależne od dawki działanie na tkanki wokół oka, charakteryzujące się wyraźną górną i (lub) dolną bruzdą oraz poszerzeniem szpary powiekowej. Wydaje się, że nasilenie pigmentacji tęczówki jest spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie zwiększeniem liczby melanocytów. Nie obserwowano żadnych czynnościowych lub mikroskopowych zmian związanych z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm tego działania nie jest znany.

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

Bimatoprost w dawkach dobowych do 0,6 mg/kg mc. (co najmniej 103 razy większych od dawki powodującej zamierzoną ekspozycję u ludzi) nie zaburza płodności u szczurów. W badaniach nad rozwojem zarodków lub płodów myszy i szczurów notowano poronienia, natomiast nie obserwowano wpływu na rozwój potomstwa po podaniu dawek, które były odpowiednio co najmniej 860 razy lub 1700 razy większe niż dawka u ludzi. Dawki te wywoływały ogólnoustrojową ekspozycję odpowiednio co najmniej 33 lub 97 razy większą niż zamierzona ekspozycja u ludzi. W badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach toksyczne działanie na matki było przyczyną skrócenia czasu ciąży, obumarcia płodu i zmniejszenia masy ciała potomstwa przy dawce  $\geq 0,3$  mg/kg mc./dobę (co najmniej 41 razy większej od dawki powodującej zamierzoną ekspozycję u ludzi). Nie miało to wpływu na funkcje neurobehawioralne potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Disodu wodorofosforan siedmiowodny  
Sodu chlorek  
Kwas solny

Sodu wodorotlenek  
Woda oczyszczona

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z LDPE z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 2,5 ml lub 3 ml roztworu.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- pudełka zawierające 1 lub 3 butelki z 2,5 ml roztworu;
- pudełka zawierające 1 lub 3 butelki z 3 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21570

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.11.2013 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

19.10.2016