

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,1 mg bimatoprostu.

Jedna kropla roztworu zawiera 2,61 mikrogramów bimatoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek.

Jeden ml roztworu zawiera 0,2 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Bezbarwny roztwór

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 zmienionego chorobowo 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 dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bimatoprost Polpharma u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Bimatoprost Polpharma nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub z zaburzeniami czynności 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 w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml 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 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bimatoprost, benzalkoniowy chlorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Bimatoprost Polpharma 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 trwały charakter i mogą prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko. Wzmożona pigmentacja tęczówki najczęściej ma 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 bimatoprestu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą, brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się 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 plamki w obrębie tęczówki. Częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki po 12 miesiącach stosowania bimatoprestu w postaci kropli do oczu 0,1 mg/ml wynosiła 0,5%. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprestu w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml 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 okołocodołowych mogą być przemijające.

Po leczeniu bimatoprestem w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml odnotowano rzadkie zgłoszenia torbielowatego obrzęku plamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Dlatego u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku plamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarciem tylnej części torebki soczewki) produkt leczniczy Bimatoprost Polpharma należy stosować ostrożnie.

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

Bimatoprost nie został przebadany 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 Polpharma ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu Bimatoprost Polpharma zgodnie z instrukcją i uważanie, aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

Bimatoprost nie został przebadany u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z POChP lub astmą w wywiadzie, jednakże dostępne są doniesienia na temat zaostrzeń astmy, duszności i POChP, jak również doniesienia na temat astmy z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania tych objawów jest nieznaną. Pacjentów z POChP, astmą lub upośledzeniem czynności układu oddechowego z powodu innych stanów należy leczyć z ostrożnością.

Układ krążenia

Bimatoprost nie został przebadany 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.

Bimatoprost Polpharma należy stosować ostrożnie u pacjentów z tendencją do wolnego tętna lub niskiego ciśnienia tętniczego.

Inne informacje

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący Bimatoprost Polpharma razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Bimatoprost Polpharma 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, który jest często używany jako środek konserwujący w lekach okulistycznych, powoduje punktowate ubytki rogówki i (lub) toksyczne, wrzodziejące ubytki rogówki. Ponieważ Bimatoprost Polpharma zawiera benzalkoniowy chlorek (200 ppm) (stężenie czterokrotnie większe niż w kroplach do oczu bimatoprost 0,3 mg/ml), należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zespołem tzw. 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, że nie należy dopuszczać do kontaktu końcówki dozownika z okiem lub sąsiadującymi strukturami, aby uniknąć 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 w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml 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 w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml i leków przeciwjaskrowych innych niż miejscowe leki beta-adrenolityczne było badane w czasie wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących użycia 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 Polpharma nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka karmiących matek. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Przed podjęciem decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Bimatoprost Polpharma należy uwzględnić bilans korzyści z karmienia piersią dla dziecka i kontynuowania leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bimatoprost Polpharma wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu leku wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać aż do poprawy widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W 12-miesięcznym badaniu klinicznym III fazy zdarzenia niepożądane występowały u około 38% pacjentów leczonych bimatoprostem. Najczęściej, bo u 29% pacjentów, opisywano przekrwienie spojówek (zwykle zmiany niezapalne, o śladowym lub niewielkim nasileniu). W tym badaniu około 4% pacjentów zrezygnowało z leczenia wskutek zdarzenia niepożądanego.

W badaniach klinicznych bimatoprostu w postaci kropli do oczu 0,1 mg/ml lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu opisywano następujące działania niepożądane. W większości były to objawy oczne i miały niewielkie nasilenie. Nie wystąpiły działania niepożądane o ciężkim charakterze.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą klasyfikacją częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	nadwrażliwość obejmująca objawy przedmiotowe i pomiotowe alergii ocznej i skórnej
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	przekrwienie spojówek
	Często	punktowe zapalenie rogówki, podrażnienie oka, świąd oka, wzrost rzęs, ból oka,

		zaczerwienie powiek, świąd powiek
	Niezbyt często	astenopia, zaburzenia ostrości wzroku, choroby spojówek, obrzęk spojówek, hiperpigmentacja tęczęwki, wypadanie brwi i rzęs, obrzęk powiek
	Nieznana	obrzęk płamki, pigmentacja skóry powiek, zmiany okołoczołowe i powiek, w tym pogłębienie bruzdy powieki oraz suche oko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP oraz duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	hiperpigmentacja skóry, nadmierny wzrost włosów
	Niezbyt często	suchość skóry, strupowate stwardnienia na brzegach powiek, świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	podrażnienie w miejscu zakropienia

Ponad 1800 pacjentów było leczonych bimatoprostem w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml w badaniach klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml w monoterapii i wspomagająco, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były:

- nadmierny wzrost rzęs - do 45% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 7% w 2. roku oraz 2% w 3. roku;
 - przekrwienie spojówek (najczęściej o nasileniu śladowym do łagodnego, jak się uważa niemające charakteru zapalnego) - do 44% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku;
 - świąd oczu - do 14% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 3% w 2. roku oraz 0% w 3. roku.
- Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu różnych zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

W tabeli 2 przedstawiono inne działania niepożądane bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu oraz uwzględniono działania niepożądane występujące z różną częstością dla obu stężeń produktów leczniczych. W większości były to objawy oczne i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie wystąpiły działania niepożądane o ciężkim charakterze. W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2

Klasyfikacja układowo-narządowa	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 widzenia, astenopia,

		obrzęk spojówki, 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	krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńki, torbielowaty obrzęk płamki, 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 z zawartością fosforanów.

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.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Bimatoprost Polpharma, mogą być przydatne następujące informacje: w dwutygodniowych badaniach na szczurach i myszach przy doustnym podawaniu, 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 w postaci kropli do oczu 0,1 mg/ml 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 przesączenia oka i nasilanie odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową. Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego zaczyna się około 4 godzin po pierwszym podaniu, 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.

Podczas 12-miesięcznego badania dorosłym pacjentom podawano bimatoprost w postaci kropli do oczu 0,1 mg/ml: we wszystkich badaniach tonometrycznych średnie dobowe ciśnienie śródgałkowe nie przekraczało 17,7 mm Hg, a różnice dobowe były mniejsze niż 1,1 mm Hg.

Bimatoprost Polpharma 0,1 mg/ml krople do oczu zawiera benzalkoniowy chlorek (200 ppm). Dostępnych jest niewiele danych doświadczalnych dotyczących stosowania bimatoprostu u pacjentów z jaskrą otwartego kąta w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji i jaskrą barwnikową oraz przewlekłą jaskrą zamkniętego kąta po irydotomii.

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

Populacja pediatryczna

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bimatoprostu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. 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 dolnego progu 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 jest umiarkowanie rozmieszczany w tkankach, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie równowagi 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 dotarciu do krążenia, bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost następnie podlega oksydacji, N-deetylacji i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Eliminacja

Bimatoprost jest eliminowany głównie poprzez przesączenie nerkowe. Prawie 67% dożyłnej dawki podanej zdrowym dorosłym ochotnikom było wydalane w moczu, 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 w postaci kropli do oczu 0,3 mg/ml dwa razy dziennie średnia wartość AUC_{0-24h} 0,0634 ng·h/ml bimatoprostu u osób w podeszłym wieku (pacjenci w wieku 65 lat lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng·h/ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż ekspozycja ogólnoustrojowa, zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i młodych, pozostawała bardzo niska po podaniu do oka. Nie występowała akumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku jak i u młodych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Podawanie małym przez okres 1 roku do worka spojówkowego bimatoprostu w stężeniu $\geq 0,3$ mg/ml 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 lub rakotwórczego.

Bimatoprost nie upośledza płodności u szczurów w dawkach do 0,6 mg/kg mc./dobę (co najmniej 103-krotnie wyższych od zalecanej dawki dla ludzi). W badaniach nad rozwojem zarodków lub płodów zaobserwowano u myszy i szczurów poronienie bez wpływu na rozwój płodów przy dawkach, które były odpowiednio przynajmniej 860-krotnie lub 1700-krotnie wyższe niż dawka u ludzi. Dawki te dawały ogólnoustrojową ekspozycję odpowiednio przynajmniej 33- 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 obniżała 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 (E330)
Kwas solny (E507) lub sodu wodorotlenek (E524) do ustalenia pH
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy
4 tygodnie po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała, nieprzezroczysta butelka z polietylenu o małej gęstości z białą, polipropylenową zakrętką i białym kroplomierzem z polietylenu o niskiej gęstości.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki po 3 ml roztworu. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22469

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.05.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.06.2016 r.