

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu.

Substancje pomocnicze 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.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek.

pH: 6,8-7,8

Osmolalność: 290 mOsm/kg

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przewlekłej jaskrze otwartego kąta i nadciśnieniu wewnątrzgałkowym 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 skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bimatoprost Genoptim 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 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 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 minut.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Bimatoprost Genoptim 0,3 mg/ml 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. Wzmoczona 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 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 hiperpigmentacji tęczówki wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia. Według doniesień niektóre przypadki hiperpigmentacji tkanek okołocodołowych mogą być przemijające.

Po leczeniu bimatoprestem 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór odnotowano rzadkie zgłoszenia torbielowatego obrzęku płamki ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). Dlatego 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 Genoptim należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml, krople 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 Genoptim 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 Genoptim ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu Bimatoprost Genoptim zgodnie z instrukcją i zwrócenie uwagi, aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

#### Układ oddechowy

Nie badano stosowania bimatoprostu 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 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 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór. Bimatoprost Genoptim 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 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 Genoptim 0,3 mg/ml zawiera środek konserwujący benzalkoniowy chlorek, który może być wchłonięty przez miękkie soczewki kontaktowe. Może także wystąpić podrażnienie oka i zmiana barwy miękkich soczewek kontaktowych z powodu obecności benzalkoniowego chlorku. Soczewki należy wyjąć przed podaniem kropli i założyć po 15 minutach od zakropienia.

Benzalkoniowy chlorek jest powszechnie używany jako środek konserwujący w preparatach okulistycznych. Może on wywoływać keratopatię punktową i (lub) toksyczną keratopatię wrzodziejącą. Bimatoprost Genoptim zawiera benzalkoniowy chlorek, dlatego przy częstym lub długotrwałym stosowaniu konieczne jest monitorowanie pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzoną rogówką.

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 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 środkami okulistycznymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne bez oznak interakcji.

Jednoczesne stosowanie bimatoprostu 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 leczniczego Bimatoprost Genoptim) 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 stosowania bimatoprostu przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Bimatoprost Genoptim 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. Przed podjęciem decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Bimatoprost Genoptim 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 Genoptim wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać aż do poprawy ostrości widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi urządzeń mechanicznych.

## **4.8 Działania niepożądane**

Podczas badań klinicznych ponad 1800 pacjentów było leczonych bimatoprestem 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

W łącznych danych z badań III fazy stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór w monoterapii i wspomagająco, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią były: nadmierny wzrost rzęs występujący u nie więcej niż 45% pacjentów w 1. 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) występujące u nie więcej niż 44% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku i świąd oczu występujący u nie więcej niż 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 badaniach klinicznych bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu opisywano następujące działania niepożądane. W większości były to objawy oczne i miały nasilenie od niewielkiego do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki.

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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1.**

<b>Układ narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu nerwowego	często	bóle głowy
	niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia oka	bardzo często	nastryknięcie spojówek, świąd oka, nadmierny wzrost rzęs
	często	powierzchniowe punktowe zapalenie rogówki, nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, podrażnienie oczu, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości wzroku, astenopia, obrzęk spojówki, uczucie obecności obcego ciała, uczucie suchości oka, ból oka, światłowstręt, łzawienie, wydzielina z oka, zaburzenia widzenia / nieostre widzenie, wzmożona pigmentacja tęczówki, ściemnienie rzęs, zaczerwienienie powiek, świąd powiek
	niezbyt często	krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńki, torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoooczodołowy, obrzęk powiek
	nieznana	zmiany w okolicach oczodołu i powieki w tym pogłębianie bruzdy powiekowej
Zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nieznana	astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP i duszność
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	niezbyt często	nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	hiperpigmentacja skóry wokół oczu
	niezbyt często	hirsutyzm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	astenia
Badania diagnostyczne	często	nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznane	reakcje nadwrażliwości łącznie z oznakami i objawami alergii oczu oraz alergicznego zapalenia skóry

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.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Bimatoprost Genoptim, 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 w mg/m<sup>2</sup> pc. jest przynajmniej 70-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce produktu leczniczego Bimatoprost Genoptim, 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór przypadkowo przyjętej 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 około 4 godzin po pierwszym podaniu 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<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-miesięcznego stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml w monoterapii u osób dorosłych, w porównaniu do tymololu, średnia wartość zmian w odniesieniu do porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego wahała się od 7,9 do 8,8 mmHg. Podczas każdej wizyty, średnie dzienne wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego mierzone w 12-miesięcznym okresie badania różniły się nie więcej niż o 1,3 mmHg w ciągu dnia i nie były nigdy wyższe niż 18,0 mmHg.

Podczas 6-miesięcznego badania klinicznego bimatoprostu 0,3 mg/ml, w porównaniu do latanoprostu, stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (w zakresie 7,6 do 8,2 mmHg dla bimatoprostu versus 6,0 do 7,2 mmHg dla latanoprostu) podczas wszystkich wizyt kontrolnych. Przekrwienie spojówek, nadmierny wzrost rzęs i świąd oka były statystycznie znamienne bardziej nasilone w wypadku stosowania bimatoprostu niż latanoprostu. Jednak odsetki przerwanych terapii w związku ze zdarzeniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znamionym.

W porównaniu do leczenia samym beta-adrenolitykiem, terapia skojarzona: beta-adrenolityk i bimatoprost 0,3 mg/ml, spowodowała obniżenie średnich wartości porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego od 6,5 do 8,1 mmHg.

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.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bimatoprostu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 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 obojga 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  $AUC_{0-24 h}$  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 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 przez nerki. Prawie 67% dożylnej dawki podanej zdrowym 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 m.c.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór dwa razy dziennie średnia wartość  $AUC_{0-24 h}$  dla bimatoprostu wynosiła 0,0634 ng•h/ml u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni 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 i młodych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych skutki obserwowano jedynie w przypadkach narażenia, które uznano za przekraczające w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie 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 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 zaobserwowano u myszy i szczurów poronienia bez 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- 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, roztwór

Sodu chlorek

Disodu fosforan siedmiowodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Kwas solny, stężony lub sodu wodorotlenek (do ustalenia odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

4 tygodnie po pierwszym otwarciu butelki.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biała, nieprzezroczysta butelka z LDPE zawierająca 3 ml roztworu, z białym, nieprzezroczystym kroplomierzem z LDPE i z białą zakrętką z HDPE/LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki po 3 ml roztworu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Synoptis Pharma Sp. z o.o..  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

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

Numer pozwolenia:

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

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