

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu. Każda kropla zawiera 9 mikrogramów 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.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór o pH około 7,3 i osmolalności 300 mOsmoli/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 beta-adrenolityków).

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 dawki większej niż raz na dobę, gdyż częstsze podawanie może zmniejszać działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Dzieci i młodzież:

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bimatoprost Apotex u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek:

Bimatoprost Apotex nie był badany 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 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór na czynność wątroby.

Sposób podawania

Podanie do oka.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narząd wzroku

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o możliwości nadmiernego wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powieki i wzmożenia pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia bimatoprostem. Niektóre z tych zmian mogą mieć 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 długotrwały wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana po podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy a nawet lat. Zazwyczaj, 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 piegi tęczówki. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml częstość występowania wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8) i nie uległa zwiększeniu w okresie 3 lat leczenia. Według doniesień niektóre przypadki hiperpigmentacji tkanek okołoczołowych mogą być przemijające.

Po leczeniu bimatoprostem 0,3 mg/ml krople do oczu odnotowano rzadko występujące 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 rozdarciem tylnej części torebki soczewki) bimatoprost należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór odnotowano rzadko występujące spontaniczne zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. U pacjentów po przebytych znaczących zakażeniach wirusowych oka (np. zakażenie opryszczkowe), zapaleniu błony naczyniowej lub zapaleniu tęczówki bimatoprost należy stosować ostrożnie.

Bimatoprost nie był badany 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 bimatoprostu ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie bimatoprostu zgodnie z instrukcją i z ostrożnością, aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

Bimatoprost nie był badany u pacjentów z zaburzeniami oddychania i dlatego powinien być stosowany ostrożnie u takich pacjentów. W badaniach klinicznych wśród pacjentów z zaburzeniami oddychania w wywiadzie nie dostrzeżono znaczącego niekorzystnego wpływu na układ oddechowy.

Układ krążenia

Bimatoprost nie był badany 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 należy stosować ostrożnie u pacjentów predysponowanych do występowania wolnego tętna lub niskiego ciśnienia tętniczego krwi.

Inne informacje

W badaniach dotyczących podawania bimatoprostu 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 jednocześnie z innymi analogami prostaglandyn powinni być monitorowani w celu wykrycia zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Bimatoprost Apotex 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.

Raportowano, że benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w produktach okulistycznych, może powodować keratopatię punktową i (lub) toksyczną keratopatię wrzodziejącą. Bimatoprost Apotex zawiera benzalkoniowy chlorek, dlatego należy zachować ostrożność podczas częstego lub długotrwałego stosowania u pacjentów z zespołem suchego oka lub uszkodzeniem rogówki.

Istnieją doniesienia o występowaniu bakteryjnego zapalenia rogówki związanego 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 narażeni na wystąpienie bakteryjnego zapalenia rogówki.

Aby uniknąć skażenia roztworu, należy nie dopuścić do kontaktu końcówki butelki z okiem, sąsiadującymi strukturami, palcami czy jakąkolwiek inną powierzchnią.

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 roztworu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu do worka spojówkowego są bardzo małe (mniej niż 0,2 ng/ml). Bimatoprost ulega biotransformacji z udziałem wielu enzymów na drodze wielu przemian metabolicznych, a w badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano żadnego wpływu bimatoprostu na enzymy wątrobowe metabolizujące leki.

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

Jednoczesne stosowanie bimatoprostu i środków przeciwjaskrowych innych niż miejscowe beta-adrenolityki nie było badane w czasie wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. bimatoprostu) 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 u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych, toksycznych dawkach podawanych matce (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Bimatoprost Apotex nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Bimatoprost Apotex biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bimatoprost Apotex wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli po zakropleniu produktu leczniczego wystąpi przejściowe zamazane widzenie, pacjent powinien poczekać aż do poprawy widzenia przed podjęciem prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ponad 1800 pacjentów było leczonych bimatopretem, 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór w badaniach klinicznych. 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 leczeniem były: nadmierny wzrost rzęs - do 45% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków zmniejszała się do 7% w 2. roku oraz 2% w 3. roku; przekrwienie spojówek (najczęściej o nasileniu śladowym do łagodnego, jak się uważa nie mające charakteru zapalnego) – do 44% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków zmniejszała się do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku; i świąd oczu - do 14% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków zmniejszała się do 3% w 2. roku oraz 0% w 3. roku. Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia różnych działań niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania leczenia 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. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki:

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą klasyfikację 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1.

Układ narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy

	niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	bardzo często	nastrzyknięcie 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 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 naczyńówki, torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoczodołowy
	nieznana	zapadnięcie gałek ocznych
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	często	zaczerwienie powiek, świąd powiek, hiperpigmentacja skóry wokół oczodołów
	niezbyt często	obrzęk powiek, hirsutyzm
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

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, Ul. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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 Apotex, 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 70-krotnie większa niż dawka zawarta w jednej butelce produktu leczniczego Bimatoprost Apotex, 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, w wyniku którego 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.

Działanie farmakodynamiczne

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego zaczyna się około 4 godzin po pierwszym podaniu leku, a maksymalne działanie występuje w ciągu około 8 do 12 godzin. Działanie utrzymuje się przez co najmniej 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 dobowe 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 znaczne 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 znacznie bardziej nasilone w wypadku stosowania bimatoprostu niż latanoprostu. Jednak odsetki przerwanych terapii w związku z działaniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znaczącym.

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.

Niewiele jest dostępnych danych doświadczalnych dotyczących 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 bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bimatoprostu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka u osób dorosłych ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez kumulacji w czasie. Po stosowaniu jednej kropli bimatoprostu 0,3 mg/ml raz na dobę 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 stała wartość stężenia bimatoprostu występowała w pierwszym tygodniu podawania do oka.

Dystrybucja

Bimatoprost jest umiarkowanie rozmieszczany w tkankach, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji substancji 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 ustrojowego, 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 przesączanie nerkowe. Prawie 67% dożylniej dawki podanej zdrowym ochotnikom było wydalone w moczu, 25% dawki było wydalone 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 dwa razy na dobę średnia wartość AUC_{0-24h} 0,0634 ng·h/ml bimatoprostu u osób w podeszłym wieku (pacjenci w wieku 65 lat i 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 kumulacja 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 skutki obserwowano jedynie w przypadkach narażenia, które uznano w stopniu wystarczającym za przewyższające 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 lub rakotwórczego. Bimatoprost nie zmniejsza płodności u szczurów w dawkach do 0,6 mg/kg mc./na dobę (co najmniej 103-krotnie większych od zalecanej dawki dla ludzi). W badaniach nad rozwojem zarodków lub płodów zaobserwowano poronienie u myszy i szczurów, bez wpływu na rozwój płodów po podaniu dawek, które były odpowiednio co najmniej 860-krotnie lub 1700-krotnie większe niż dawka u ludzi. Dawki te powodowały ogólnoustrojową ekspozycję odpowiednio co najmniej 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 zmniejszała masę ciała potomstwa po podaniu dawki $\geq 0,3$ mg/kg mc./dobę (dawki co najmniej 41-krotnie większe 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 bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny
Kwas solny
Wodorotlenek sodu
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.
Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bimatoprost Apotex, 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór o objętości 3 ml jest pakowany w butelki z PP o pojemności 5 ml, z kropłomierzem z PP i z zakrętką z PP 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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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