

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizibim, 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:

Disodu fosforan siedmiowodny 2,95 mg/ml (0,042 mg fosforanów w każdej kropli).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

pH: 6,8-7,8

Osmolalność: 261-319 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 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 skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bimatoprostu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie ma danych dotyczących stosowania bimatoprostu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim 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.

Vizibim krople do oczu, roztwór jest jałowym roztworem, który nie zawiera konserwantów.

Sposób podawania

Jeśli stosuje się kilka okulistycznych produktów leczniczych działających miejscowo, to każdy z nich należy podawać w odstępach przynajmniej 5-minutowych.

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 periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP) i wzmożenia pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia bimatoprostem. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do zaburzonego pola widzenia oraz różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy leczone jest tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Po leczeniu bimatoprostem 0,3 mg/ml krople do oczu 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) bimatoprost należy stosować ostrożnie.

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

Nie ma danych dotyczących stosowania bimatoprostu u pacjentów ze stanami zapalnymi gałki ocznej, z jaskrą neowaskularną, jaskrą zapalną, 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 zwracanie uwagi, na to aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

Nie ma danych dotyczących stosowania bimatoprostu u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z POChP lub astmą w wywiadzie, jednakże istnieją doniesienia o zaostrzeniach 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 ma danych dotyczących 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 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 razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.

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 przed użyciem produktu należy umyć ręce i nie dopuszczać do kontaktu końcówki pojemnika z okiem lub sąsiadującymi strukturami, ponieważ grozi to urazem oka. Należy także pouczyć pacjentów, że w przypadku nieprawidłowego stosowania, roztwory okulistyczne mogą zostać skażone bakteriami, które powodują zakażenia oczu. Stosowanie skażonych roztworów może wiązać się z poważnym uszkodzeniem oka, a nawet utratą wzroku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przewiduje się interakcji u ludzi, gdyż ogólnoustrojowe stężenia bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór, po podaniu do worka spojówkowego są niezwykle 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 był stosowany w skojarzeniu z wieloma różnymi środkami okulistycznymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, bez oznak interakcji.

Skojarzone 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. bimatoprostu) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym w przypadku 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 rozrodczość przy dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Bimatoprostu 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 bimatoprostu należy uwzględnić bilans korzyści z karmienia piersią dla dziecka i kontynuacji 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

Produkt Vizibim wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu leku wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, przed podjęciem jazdy lub obsługi maszyn pacjent powinien poczekać aż widzenie ulegnie poprawie.

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 zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: nadmierny wzrost rzęs - do 45% pacjentów w pierwszym roku, przy czym częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 7% w 2. roku oraz 2% w 3. roku; przekrwienie spojówek (najczęściej o nasileniu śladowym do łagodnego, uznane za niemające charakteru zapalnego) – do 44% pacjentów w pierwszym roku, przy czym częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku; i świąd oczu - do 14% pacjentów w pierwszym roku, przy czym częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 3% w 2. roku oraz 0% w 3. roku. Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu różnych zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, przy czym 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. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki:

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą klasyfikację 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.

Układ narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	ból głowy
	niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	bardzo często	przekrwienie spojówek, świąd oka, nadmierny wzrost rzęs, periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn

	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, zaczerwienienie powiek, świąd powiek
	niezbyt często	krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńówki, torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoczodołowy, obrzęk powiek
	nieznana	dyskomfort w oku
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	nieznana	astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP i duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	często	pigmentacja skóry wokół oczodołów
	niezbyt często	hirsutyzm
	nieznana	przebarwienia skóry (wokół oka)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	nieznana	reakcja nadwrażliwości obejmująca objawy przedmiotowe i podmiotowe uczulenia oka i alergicznego zapalenia skóry

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany
 U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)

Analogi prostaglandyn, w tym produkt leczniczy Vizibim, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołoooczodołowe, które mogą prowadzić do pogłębienia bruzdy powieki, ptozy, zapadnięcia oczu, retrakcji powieki, inwolucji wywołanej dermatochalazą i uwidocznienia dolnej części twardówki. Zmiany są zwykle łagodne, mogą wystąpić już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Vizibim i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również związana z okołoooczodołową hiperpigmentacją lub przebarwieniem skóry oraz hipertrichozą. Odnotowano, że wszystkie zmiany są częściowo lub całkowicie odwracalne po przerwaniu leczenia lub przejściu na leczenie alternatywne.

Hiperpigmentacja tęczówki

Wzmószona 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. 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 piegi tęczówki. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki wynosiła 1,5% i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

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 Działania 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,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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. Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia bimatoprostu przydatne mogą być 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 wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE03.

Mechanizm działania

Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u człowieka 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 osiąga się 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 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), który nie działa za pośrednictwem żadnego ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie niedawno odkrytych substancji otrzymywanych na drodze biosyntezy, zwanych prostamidami. Nie określono jak dotąd 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 o nie więcej niż 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 oraz -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 znaczącym.

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

Dostępne są skąpe dane doświadczalne dotyczące pacjentów z jaskrą otwartego kąta w przebiegu zespołu rzekomego zluszczenia 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

W warunkach *in vitro*, bimatoprost dobrze przenika 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 maksymalną w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnej granicy wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu

1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-24h} były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng•h/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnęto w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja

Bimatoprost ulega umiarkowanej dystrybucji w tkankach, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie równowagi u człowieka 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 podlega następnie oksydacji, N-deetylowaniu i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Eliminacja

Bimatoprost jest eliminowany głównie poprzez przesączanie nerkowe. Prawie 67% dożyłnej dawki podanej zdrowym dorosłym ochotnikom było wydalone w moczu, 25% dawki było wydalone z kałem. Okres półtrwania określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut; całkowity klirens z krwi wynosił 1,5 l/h/kg mc.

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml dwa razy dziennie średnia wartość AUC_{0-24h} 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu 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. Wynik ten nie jest jednak klinicznie istotny, gdyż zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i osób młodych ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu do oka pozostawała bardzo niska. Nie występowała kumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku jak i u osób młodych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie 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 bimatoprostu w stężeniu $\geq 0,3$ mg/ml do oczu małpom przez okres 1 roku powodowało wzrost pigmentacji tęczówki i zależne od dawki, odwracalne działanie na tkanki wokół oka charakteryzujące się wyraźną górną i (lub) dolną bruzdą i poszerzeniem szpary powiekowej. Nasilenie pigmentacji tęczówki wydaje się być spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano czynnościowych lub mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany w tkankach wokół oka nie jest znany.

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

Bimatoprost nie upośledza płodności u szczurów w dawkach do 0,6 mg/kg mc./na dobę (co najmniej 103-krotnie wyższych od zalecanej dawki dla ludzi). W badaniach nad rozwojem zarodków lub płodów, u myszy i szczurów zaobserwowano poronienia 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 człowieka. W badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach, toksyczność u samic 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 człowieka). Nie miało to wpływu na funkcje neurobehawioralne potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Disodu fosforan siedmiowodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Kwas solny lub sodu wodorotlenek (do ustalenia odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

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 zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z systemem Novelia składającym się z kroplomierza (z HDPE i silikonu) oraz z zakrętki z HDPE umieszczona w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełko 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 dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23674

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.04.2021

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

24.11.2022