CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu (*Bimatoprostum*).
Każda butelka zawiera 3 ml roztworu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: fosforany.
Każdy ml roztworu zawiera 0,95 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

pH: 6,8 - 7,8
Osmolalność: 280 - 320 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 przekraczać dawki 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 urodzenia do 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek
Nie badano stosowania produktu Bimifree, 0,3 mg/ml (w postaci wielodawkowej, bez środka konserwującego) 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 (w postaci wielodawkowej, ze środkiem konserwującym) na czynność wątroby.

Sposób podawania
Podanie do oka.

Bimifree to sterylny roztwór, który nie zawiera środków konserwujących.

Przed zakropleniem kropli do oczu:
- W przypadku pierwszego użycia, przed podaniem kropli do oka, pacjent powinien wypróbować użycie butelki z kroplomierzem, ściskając ją powoli, aż jedna kropla zostanie wypuszczona z butelki, z dala od oka.
- Jeżeli pacjent jest pewny, że może zakroplić pojedynczą kroplę, powinien przyjąć najbardziej komfortową pozycję do jego zakroplenia (może siedzieć, leżeć na plecach albo stanąć przed lustrem).

Instrukcja stosowania:

1. Przed zakropleniem produktu pacjent powinien dokładnie umyć ręce.
2. Jeśli opakowanie lub butelka są uszkodzone, produktu nie należy stosować.
3. Przed pierwszym użyciem kropli należy odkręcić zakrętkę po upewnieniu się, że pierścień gwarancyjny na zakrętce jest nieprzerwany. Podczas odkręcania pacjent odczuje lekki opór, dopóki pierścień się nie przerwie.
4. Jeśli pierścień gwarancyjny jest poluzowany, należy usunąć go przed zastosowaniem produktu, ponieważ może wpaść do oka i wywołać obrażenia.
5. Pacjent powinien odchylić głowę do tyłu, a następnie palcem delikatnie odciągnąć powiekę ku dołowi, tak by między gałką oczną a powieką utworzyła się „kieszonka”. (Należy unikać kontaktu końcówki kroplomierza z okiem, powiekami czy palcami.)
6. Zakroplić jedną kroplę naciskając powoli butelkę. Butelkę należy delikatnie ścisnąć w środkowej części, tak aby kropla dostała się do oka pacjenta. Należy pamiętać, że może być kilka sekund opóźnienia pomiędzy ściśnięciem butelki, a uwolnieniem kropli. Pacjent nie powinien zbyt mocno ściskać butelki. Należy poinformować pacjenta, aby skonsultował się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania leku.
7. Po zakropleniu produktu pacjent powinien uciskać palcem kanalik łzowy (kącik oka w okolicy nosa) przez przynajmniej 2 minuty i przez ten czas mieć zamknięte oko (oczy). Zapewni to przeniknięcie produktu do wnętrza oka, a także ograniczy przedostawanie się produktu przez kanalik łzowy do całego organizmu.
8. Jeśli lekarz zaleci stosowanie kropli do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktu 5., 6. i 7.
9. Po użyciu a przed zamknięciem butelki, w celu usunięcia pozostałości płynu z końcówki należy wstrząsnąć butelkę w dół nie dotykając końcówki kroplomierza w celu usunięcia płynu pozostałego na końcówce kroplomierza. Jest to konieczne w celu zapewnienia możliwości zakroplenia kolejnych kropli. Bezpośrednio po użyciu dokładnie zakręcić butelkę.

Wchłanianie ogólnoustrojowe jest zmniejszone, gdy uciśnie się kanał nosowo-łzowy lub zamknie powieki na 2 minuty. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i nasilenie działania miejscowego.

W przypadku jednoczesnego stosowania innych podawanych do oka produktów leczniczych, należy zachować odstęp co najmniej pięciu minut pomiędzy podaniem kolejnych produktów. Maści do oczu należy stosować na końcu.

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 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 jest leczone tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Po leczeniu bimatoprostem 0,3 mg/ml krople do oczu (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym) odnotowano rzadkie zgłoszenia torbielowatego obrzęku plamki (≥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) Bimifree (w postaci wielodawkowej, bez środka konserwującego) należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym) 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, Bimifree (w postaci wielodawkowej, bez środka konserwującego) 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 bimatoprostu w postaci roztworu ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie Bimifree (w postaci wielodawkowej, bez środka konserwującego) zgodnie z instrukcją i uważnie, 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 bimatoprostu 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 (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym). Bimifree (w postaci wielodawkowej, bez środka konserwującego) 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. Pacjenci stosujący bimatoprost razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nie badano stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml (bez środka konserwującego) u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe.
Soczewki kontaktowe należy wyjąć przed zakropleniem i założyć po 15 minutach od zakroplenia.

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 (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym) 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 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym) 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-adrenolitycznenie było badane w czasie wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. produktu leczniczego Bimifree) 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 po dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Bimifree nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Przed podjęciem decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania produktu Bimifree 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 obsługiwania maszyn

Bimifree wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu produktu wystąpi przemijająca utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać aż do poprawy widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniu klinicznym trwającym 3 miesiące działania niepożądane wystąpiły u około 29% pacjentów leczonych bimatoprostem 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej (bez środka konserwującego). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było nastrzyknięcie spojówek (w większości śladowe do łagodnego, o charakterze niezapalnym) występujące u 24% pacjentów oraz świąd oczu, występujące u 4% pacjentów. Około 0,7% pacjentów z grupy leczonej produktem bimatoprost 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej (bez środka konserwującego), w tym 3-miesięcznym badaniu przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego.

W badaniach klinicznych bimatoprost 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór w postaci jednodawkowej (bez środka konserwującego) oraz w okresie po wprowadzeniu bimatoprostu do obrotu, opisywano następujące działania niepożądane. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie małe 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 (≥1/10), często (od ≥1/100 do <1/10), niezbyt często (od ≥1/1 000 do <1/100), rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość 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.

Układ narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu imunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość obejmująca objawy przedmiotowe i podmiotowe alergii ocznej i skórnej
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Nastrzyknięcie spojówek, periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn
	Często	Powierzchniowe punktowe zapalenie rogówki, podrażnienie oczu, uczucie obecności ciała obcego, suchość oczu, ból oczu, świąd oczu, nadmierny wzrost rzęs, rumień powiek
	Niezbyt często	Astenopia, obrzęk spojówek, światłowstręt, nasilone łzawienie, hiperpigmentacja tęczówki, nieostre widzenie, świąd powiek, obrzęk powiek
	Nieznana	Wydzielina z oka, dyskomfort w oku
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP oraz duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Hiperpigmentacja skóry wokół oczodołów
	Niezbyt często	Nieprawidłowy wzrost włosów
	Nieznana	Przebarwienie skóry (wokół oka)

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)
Analogi prostaglandyn, w tym produkt leczniczy Bimifree, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołooczodołowe, 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 Bimifree i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również związana z okołooczodołową 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
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 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. Częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór wynosiła 0,5%. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu , roztwór (ze środkiem konserwującym) częstość występowania wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8, Tabela 2) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

Ponad 1800 pacjentów było leczonych bimatoprostem 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym) w badaniach klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym) 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 nie mające 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 listę działań niepożądanych zaobserwowanych w 12-miesięcznym badaniu klinicznym obejmującym bimatoprost 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa, ze środkiem konserwującym), które były zgłaszane częściej, niż dla bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci jednodawkowej, bez środka konserwującego). Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie małe do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki.

Tabela 2.

Układ narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Świąd oczu, nadmierny wzrost rzęs
	Często	Astenopia, obrzęk spojówek światłowstręt, łzawienie, hiperpigmentacja tęczówki, nieostre widzenie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd powiek

Poza działaniami niepożądanymi obserwowanymi po stosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci jednodawkowej, bez środka konserwującego), w tabeli 3. wymieniono dodatkowe działania niepożądane obserwowane po stosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci wielodawkowej ze

środkiem konserwującym). Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie małe do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki.

Tabela 3.

Układ narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości widzenia, wysięk z oczu, zaburzenia widzenia, ściemnienie rzęs
	Niezbyt często	Krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyniówki, torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie tęczówki, kurcz powiek, retrakcja powiek
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Rumień wokół oczodołów
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 ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

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
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 worka spojówkowego.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia bimatoprostu, mogą być przydatne następujące informacje:
W dwutygodniowych badaniach na szczurach i myszach przy doustnym podawaniu, dawki do 100 mg/kg mc. na dobę nie działały toksycznie. Dawka ta wyrażona jako mg/m^2 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: produkty 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 osiągane 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 F2α (PGF2α), 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
W 12-tygodniowym badaniu klinicznym (prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupach równoległych) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci jednodawkowej, bez środka konserwującego) i bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci wielodawkowej, ze środkiem konserwującym). Wykazano, że skuteczność bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci jednodawkowej, bez środka konserwującego) w obniżaniu IOP była nie gorsza niż skuteczność bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci wielodawkowej, ze środkiem konserwującym) w odniesieniu do zmiany IOP w słabszym oku wobec wartości wyjściowej u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym. Bimatoprost 0,3 mg/ml (w postaci jednodawkowej, bez środka konserwującego) osiągnął także skuteczność w obniżaniu IOP równoważną ze skutecznością bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci wielodawkowej, ze środkiem konserwującym) w odniesieniu do przeciętnej wartości IOP w każdym punkcie czasowym okresu obserwacji po 2, 6 i 12 tygodniach.

Podczas 12-miesięcznego stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml (w postaci wielodawkowej, ze środkiem konserwującym) 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 postaci wielodawkowej, ze środkiem konserwującym), 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 znamiennie bardziej nasilone w przypadku stosowania bimatoprostu niż latanoprostu. Jednak odsetki przerwanych terapii w związku ze zdarzeniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znamiennym.

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

Dostępnych jest niewiele 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 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 osiągano w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja
Bimatoprost ulega umiarkowanej dystrybucji 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 przesączanie nerkowe. Prawie 67% dożylnej 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 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. Jednak wynik ten nie jest kliniczne 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 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 małpom przez okres 1 roku do worka spojówkowego bimatoprostu w stężeniu ≥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. 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 ale nie stwierdzono 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 ≥0,3 mg/kg mc. na 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

Kwas cytrynowy jednowodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Sodu chlorek
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Butelkę należy wyrzucić po upływie 90 dni od jej pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 90 dni w temperaturze 25±2°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt raz otwarty należy przechowywać przez 90 dni w temperaturze poniżej 25ºC. Za inne niż podane warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie to białe butelki o pojemności 5 ml (LDPE) zawierające po 3 ml roztworu, z wielodawkowym kroplomierzem (HDPE) zapobiegającym zanieczyszczeniu roztworu bakteriami dzięki systemowi składającemu się z silikonowej membrany i filtrowaniu powietrza zasysanego do butelki, z zakrętką z HDPE z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

1 butelka o pojemności 5 ml zawierająca 3 ml roztworu.
3 butelki o pojemności 5 ml zawierające po 3 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24, 01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24082

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.06.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.03.2022 r.