

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bimican Neo 0,3 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bimatoprostum 0,3 mg.

Jedna lahvička obsahuje 3 ml roztoku (nejméně 80 kapek).

Jedna kapka roztoku (přibližně 29,4 mikrolitrů) obsahuje přibližně bimatoprostum 8,82 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem: fosfáty.

Jeden ml roztoku obsahuje fosfáty 0,95 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý roztok

pH 6,8 až 7,8

Osmolalita: 280 až 320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u chronického glaukomu s otevřeným úhlem a nitrooční hypertenze u dospělých (jako monoterapie nebo jako adjuvantní terapie k betablokátorům).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jednou denně večer. Dávkování jedenkrát denně nemá být překročeno, protože častější podávání může vést ke snížení účinku na nitrooční tlak.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí ve věku 0 až 18 let zatím nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Bimican Neo 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, bez konzervačních látek) nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater a má proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s anamnézou lehkého jaterního onemocnění nebo s abnormálními výchozími hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu, nemá bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml v lékové formě oční kapky, roztok (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky) nepříznivý účinek na funkci jater v průběhu 24 měsíců.

Způsob podání

Pouze oční podání.

Bimican Neo je sterilní roztok bez obsahu konzervačních přísad.

Před nakapáním očních kapek:

- Při prvním použití před vkápnutím kapky do oka má pacient nejprve vyzkoušet použití kapací lahvičky tak, že ji pomalu zmáčkne a kápne jednu kapku do vzduchu mimo oko.
- Když si je pacient jistý, že zvládne kápnout jednu kapku, zvolí si polohu, která je pro něj nejpohodlnější pro nakapání kapek (může si sednout, lehnout na záda nebo stoupnout před zrcadlo).

Návod k použití:

1. Pacient si má před aplikací umýt ruce.
2. Pokud jsou balení nebo lahvička poškozené, léčivý přípravek se nemá používat.
3. Při prvním použití léku se má odšroubovat víčko a pacient se má ujistit, že kroužek na víčku garantující neporušenost obalu není poškozen. Pacient má cítit mírný odpor, dokud se tento kroužek odolný proti nepovolené manipulaci nezlomí.
4. Jakmile se kroužek uvolní, má být zlikvidován, protože může spadnout do oka a způsobit poranění.
5. Pacient má zaklonit hlavu a mírně stáhnout dolů dolní oční víčko, aby se vytvořila kapsa mezi okem a očním víčkem. Je třeba se vyhnout kontaktu konce lahvičky s okem, očními víčky nebo prsty.
6. Jemným stlačením lahvičky se má do spojivkového vaku kápnout jedna kapka. Pacient má jemně zmáčknout lahvičku ve střední části a nechat vkápnout kapku do oka. Mezi zmáčknutím a kápnutím kapky může uplynout několik sekund. Lahvička nemá být stlačována příliš silně. Pokud si pacient není jistý, jak léčivý přípravek podat, má se zeptat svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
7. Pak má pacient stlačit slzný kanálek asi na 2 minuty (zatlačením prstem proti vnitřnímu koutku oka u nosu) a zavřít oko a nechat ho během této doby zavřené. Tím se zajistí, že se kapka v oku vstřebá a že množství léčivého přípravku, neodteče slzným kanálkem do nosu.
8. Pacient má opakovat kroky 5, 6 a 7 pro druhé oko, pokud to lékař doporučil.
9. Po použití a před nasazením víčka na lahvičku se má lahvičkou zatřepat jedním pohybem směrem dolů a nedotýkat se kapacího konce, aby se odstranily zbytky tekutiny z koncové části. To je nutné pro zajištění aplikace následných kapek. Po nakapání se má našroubovat víčko na lahvičku.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nasolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci na dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

Pokud je používán více než jeden topický oční léčivý přípravek, musí se používat s minimálně 5minutovým odstupem. Oční masti se mají aplikovat jako poslední.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční

Před zahájením léčby, má být pacient informován o možnosti vniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinu (PAP) a zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby bimatoprostem. Některé z těchto změn mohou být permanentní a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky) byl méně často ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. pacienti s

afakii, pacienti s pseudoafakii s trhlinou zadního pouzdra čočky) proto má být přípravek Bimican Neo 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, bez konzervačních látek) používán s opatrností.

Existují vzácná spontánní hlášení o reaktivaci dřívějších rohovkových infiltrátů nebo očních infekcí následkem léčby bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky). Pacienti se závažnými virovými očními infekcemi v anamnéze (jako je *herpes simplex*) nebo uveitidou/iritidou mají Bimican Neo 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, bez konzervačních látek) používat opatrně.

Bimatoprost nebyl hodnocen u pacientů s očními zánětlivými stavy, glaukomem s uzavřeným úhlem neovaskulární nebo zánětlivé etiologie, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Kůže

V místech, kde roztok bimatoprostu přijde opakovaně do styku s povrchem pokožky, může docházet k růstu ochlupení. Proto je důležité Bimican Neo 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, bez konzervačních látek) podávat podle pokynů a zabránit tomu, aby stékal na tvář nebo jiné oblasti kůže.

Respirační

Bimatoprost nebyl hodnocen u pacientů se sníženou respirační funkcí. Zatímco existují pouze omezené informace u pacientů s anamnézou astmatu nebo CHOPN, neexistují hlášení o zhoršení astmatu, dušnosti nebo CHOPN po uvedení přípravku na trh. Frekvence těchto symptomů není známa. U pacientů s CHOPN, astmatem nebo se snížením respirační funkce v důsledku jiných podmínek mají být léčeni s opatrností.

Kardiovaskulární

Bimatoprost nebyl hodnocen u pacientů se srdečním blokem vyššího než prvního stupně nebo nekontrolovaným městnavým srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po použití očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky). Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku mají Bimican Neo 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, bez konzervačních látek) používat opatrně.

Další informace

Ve studiích s bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než bimatoprostu v jednodávkovém obalu denně může způsobit redukci účinku přípravku na snižování nitroočního tlaku. U pacientů používajících bimatoprost s dalšími analogy prostaglandinů musí být sledovány změny nitroočního tlaku.

Bimatoprost 0,3 mg/ml (bez konzervačních látek) nebyl hodnocen u pacientů používajících kontaktních čočky. Před aplikací kapek proto mají být čočky z oka vyjmuty a opět nasazeny 15 minut po aplikaci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že systémová koncentrace bimatoprostu po očním podávání očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky) je extrémně nízká (méně než 0,2 ng/ml), nejsou interakce u lidí očekávány. Bimatoprost je biotransformován více enzymy a cestami a v předklinických studiích nebyl pozorován žádný účinek na jaterní enzymy, které metabolizují léky.

V klinických studiích byl bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky) používán souběžně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Souběžné použití bimatoprostu s jinými léky pro léčbu glaukomu než s topickými betablokátory nebylo během adjuvantní léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek na snižování nitroočního tlaku u analogů prostaglandinu (např. bimatoprostu) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí, pokud zároveň používají další analogy prostaglandinu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o použití bimatoprostu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých maternotoxických dávkách (viz bod 5.3).

Přípravek Bimican Neo by neměl být používán v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se bimatoprost vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukazují, že se bimatoprost a jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Bimican Neo.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Bimican Neo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Podobně jako při jiné oční léčbě, pokud je po nakapání vidění zastřené, měl by pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud není vidění ostré.

4.8 Nežádoucí účinky

V 3měsíční klinické studii mělo nežádoucí účinky přibližně 29 % pacientů, kteří byli léčeni bimatoprestem o koncentraci 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (formulace bez konzervačních látek). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly hyperemie spojivek (většinou stopová až mírná a nezávažná) vyskytující se u 24 % pacientů a svědění oka vyskytující se u 4 % pacientů. V 3měsíční studii ukončilo léčbu v důsledku nežádoucího účinku přibližně 0,7 % pacientů ve skupině, které byl podán bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (formulace bez konzervačních látek).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií s bimatoprestem o koncentraci 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (formulace bez konzervačních látek) nebo v období po uvedení přípravku na trh. Většina z nich se týkala oka, byly mírné a žádný nebyl závažný:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit) nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů v tabulce 1. V rámci každého orgánového systému jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Bolest hlavy
	Není známo	Závratě
<i>Porucha oka</i>	Velmi časté	Hyperemie spojivek, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	Keratitis punctata, podráždění očí, pocit cizího tělesa v oku, suché oko, bolest oka, svědění oka, nadměrný růst řas, erytém víček
	Méně časté	Astenopie, edém spojivky, fotofobie, zvýšená tvorba slz, hyperpigmentace duhovky, rozmazané vidění, svědění očního víčka, edém očního víčka
	Není známo	výtok z oka, nepohodlí oka
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Astma, exacerbace astmatu, exacerbace CHOPN a dušnost
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	Hyperpigmentace kůže (periokulární)
	Méně časté	Abnormální růst vlasů
	Není známo	změna barvy kůže (periokulární)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně Bimican Neo, mohou vyvolat periorbitální lipodystrofické změny, které mohou vést k prohloubení záhybu očního víčka, ptóze, enoftalmu, retrakci očního víčka, involuci dermatochalázie a odhalení dolní části sklery. Změny jsou většinou mírné, mohou se objevit už jeden měsíc po zahájení léčby přípravkem Bimican Neo a mohou mít za následek defekt zorného pole, kterého si pacient nemusí být vědom. PAP je také spojena s periokulární hyperpigmentací nebo změnou barvy kůže a hypertrichózou. Všechny tyto změny byly ale označeny za částečně nebo zcela reverzibilní po přerušení léčby nebo po přechodu na jinou léčbu.

Hyperpigmentace duhovky

Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá. Změna pigmentace je způsobena spíše zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech, než zvýšením počtu melanocytů. Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky pozorovaná při očním podání bimatoprostu nemusí být patrná po několik měsíců či let. Obvykle se hnědá pigmentace okolo zorničky rozšíří soustředně směrem k okraji duhovky a celá duhovka nebo její části zhnědnou. Zdá se, že léčba nemá vliv na mateřská znaménka, ani pihy na duhovce. Po 12 měsících byla zaznamenána 0,5% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,1 mg/ml. Po stejné době byla incidence tohoto účinku u bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervační látky) o koncentraci 0,3 mg/ml 1,5 % (viz bod 4.8, tabulka 2) a po 3 letech léčby se nezvýšila.

V klinických studiích bylo více než 1800 pacientů léčeno bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky). Po sloučení údajů z monoterapie fáze III a adjuvantního použití bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky) byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s léčbou následující:

- nadměrný růst řas až u 45 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence nových případů po 2 letech na 7 % a po 3 letech na 2 %,
- hyperemie spojivek (většinou v náznamech nebo mírná a považována za nezávažnou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence nových případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 %,
- svědění očí až u 14 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence nových případů po 2 letech na 3 % a po 3 letech na 0 %.

V prvním roce přerušilo léčbu kvůli jakémukoliv nežádoucímu účinku méně než 9 % pacientů, ve druhém a třetím roce poklesl počet pacientů, kteří přerušili léčbu, shodně na 3 %.

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky, které byly pozorovány ve 12měsíční klinické studii s bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky), ale byly hlášeny ve vyšší frekvenci než u bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (v jednodávkovém obalu, formulace bez konzervačních látek). Většina z nich se týkala oka, byly mírné a žádný nebyl závažný.

Tabulka 2

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolest hlavy
<i>Porucha oka</i>	Velmi časté	Svědění oka, nadměrný růst řas
	Časté	Astenopie, edém spojivky, fotofobie, slzení, zvýšená pigmentace duhovky, rozmazané vidění
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Svědění očního víčka

Kromě nežádoucích účinků pozorovaných u bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (formulace bez konzervačních látek) uvádí tabulka 3 další nežádoucí účinky, které byly pozorovány u bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky). Většina z nich se týkala oka, byly mírné až střední intenzity, žádný nebyl závažný.

Tabulka 3

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Závratě
<i>Porucha oka</i>	Časté	Eroze rohovky, pálení oka, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, výtok z oka, porucha zraku, ztmavnutí očních řas
	Méně časté	Retinální krvácení, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce očního víčka
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypertenze
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté	Nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo	Periorbitální edém

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté	Astenie
<i>Vyšetření</i>	Časté	Abnormální jaterní funkce

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek s obsahem fosfátů:

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty, velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování a není pravděpodobné, že by po podání do oka nastal.

Pokud dojde k předávkování, má být léčba symptomatická a podpůrná. Pokud je bimatoprost náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: při dvoutýdenních perorálních studiích provedených u laboratorních potkanů a myši nevznikla při dávkách do 100 mg/kg/den žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m² je nejméně 70krát vyšší než náhodná dávka jedné lahvičky bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku pro 10kg dítě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, analoga prostaglandinů, ATC kód: S01EE03.

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku, kterým bimatoprost redukuje nitrooční tlak u lidí, je zvýšený odtok nitrooční tekutiny trabekulární sítí komorového úhlu a zvýšený odtok uveosklerální cestou. Snižování nitroočního tlaku začíná přibližně 4 hodiny po prvním podání a maximálního účinku je dosaženo přibližně během 8 až 12 hodin. Snížení nitroočního tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu F_{2α} (PGF_{2α}), který nepůsobí cestou známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory dosud nebyly strukturálně identifikovány.

Klinická účinnost

Dvanáctitýdenní (dvojitě maskovaná, randomizovaná, u paralelních skupin) klinická studie porovnávala účinnost a bezpečnost bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (formulace bez konzervačních látek) s bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky). Bimatoprost 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (formulace bez konzervačních látek) dosáhl účinnosti na snížení nitroočního tlaku, která nebyla horší než u bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léková forma, s obsahem konzervační látky) pro změnu nitroočního tlaku na horším oku od výchozího stavu u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí. Bimatoprost 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (formulace bez konzervačních látek) také dosáhl ekvivalentní účinnosti na snížení nitroočního tlaku jako u bimatoprostu o koncentraci

0,3 mg/ml (vícedávková léčivá forma, s obsahem konzervační látky) u průměrného nitroočního tlaku v oku v každém časovém bodě následného sledování v týdnech 2, 6 a 12.

Během 12měsíční monoterapie bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léčivá forma, s obsahem konzervační látky) u dospělých je proti timololu průměrná změna v ranní výchozí hodnotě (8:00) nitroočního tlaku v rozmezí od -7,9 do -8,8 mmHg. Průměrné diurnální hodnoty nitroočního tlaku, měřené při každé návštěvě po celou dobu 12měsíční studie, se nelišily o více než 1,3 mmHg během dne a nikdy nebyly vyšší než 18,0 mmHg.

V 6měsíční klinické studii s bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léčivá forma, s obsahem konzervační látky) bylo na rozdíl od latanoprostu pozorováno statisticky největší snížení ranních průměrných hodnot nitroočního tlaku (hodnoty od -7,6 do -8,2 mmHg u bimatoprostu oproti -6,0 do -7,2 mmHg u latanoprostu) v průběhu všech návštěv během studie. Hyperemie spojivek, nadměrný růst řas a svědění očí byly statisticky signifikantně častější u bimatoprostu než u latanoprostu, nicméně případy přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly ojedinělé a bez statisticky signifikantního rozdílu.

Ve srovnání s léčbou samotnými betablokátory snížila adjuvantní terapie betablokátozem a bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávková léčivá forma, s obsahem konzervační látky) průměrný ranní (8:00) nitrooční tlak o -6,5 až -8,1 mmHg.

Omezené zkušenosti jsou s použitím u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem, s pseudoexfoliativním a pigmentovým glaukomem a u pacientů s chronickým glaukomem s uzavřeným úhlem s průchodnou iridotomií. Během klinických studií nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na srdeční frekvenci a krevní tlak.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí ve věku 0 až 18 let zatím nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml oční kapky, roztok do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a k následnému snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) došlo během 1,5 hodiny po aplikaci. Střední C_{max} a AUC_{0-24hod.} hodnoty byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je středně distribuován do tělesných tkání a systémový distribuční objem je u člověka ustálen na 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Biotransformace

Jakmile je po očním podání dosaženo systémové cirkulace, je bimatoprost hlavní cirkulující složkou v krvi. Bimatoprost podléhá oxidaci, N-deetylaci a glukuronidaci a tvoří se řada různých metabolitů.

Eliminace

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, více než 67 % z intravenózní dávky podávané zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % bylo vyloučeno stolicí. Poločas eliminace stanovený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková krevní clearance byla 1,5 l/hod/kg.

Charakteristiky u starších pacientů

U starších pacientů (65 let a více) byla při dávkování bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml dvakrát denně střední hodnota $AUC_{0-24\text{hod}}$ bimatoprostu 0,0634 ng•hod/ml, což je výrazně více než 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Toto zjištění však není klinicky relevantní vzhledem k tomu, že systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Během používání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrby. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobena zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárním účinkům nebyly pozorovány a mechanismus účinku na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sériích *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní ani karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů fertilitu až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103násobná plánovaná expozice u člověka). V embryofetální vývojové studii byl pozorován vznik abortů, ale žádný vliv na vývoj u myši a potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát, resp. 1700krát vyšší než u člověka. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33x respektive 97x vyšší než množství určené pro člověka. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukcí gestačního času, úmrtí plodu a snížení tělesné hmotnosti mláďat o $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší, než předpokládaná expozice člověka). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly ovlivněny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková 10%
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Zlikvidujte 90 dnů po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po dobu 90 dnů při teplotě 25 ± 2 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván po dobu maximálně 90 dnů při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení se skládá z bílé LDPE lahvičky (5 ml) s vícedávkovým HDPE uzávěrem s kapátkem, který zabraňuje zpětné kontaminaci obsahu díky systému silikonového ventilu a filtraci vzduchu vracejícího se do lahvičky a šroubovacího víčka z HDPE garantující neporušenost obalu a krabičky. Jedna lahvička obsahuje 3 ml roztoku (nejméně 80 kapek).

1 x 5 ml

3 x 5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

64/596/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 6. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 2. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2023