

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bimatoprost Olikla 0,3 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bimatoprostum 0,3 mg.

Jedna kapka obsahuje přibližně bimatoprostum 9,3 mikrogramu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu.

Jeden ml roztoku obsahuje 2,68 mg heptahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného, což odpovídá 0,95 mg fosfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, bez viditelných částic.

pH: 6,8–7,8

Osmolalita: 290 mosm/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jedenkrát denně večer. Dávkování jedenkrát denně nemá být překročeno, protože častější podávání může vést ke zmenšení účinku na snižování nitroočního tlaku.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena.

##### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

Bimatoprost nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, a má proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s anamnézou lehké poruchy funkce jater 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, v průběhu 24 měsíců žádné nežádoucí účinky na funkci jater.

##### Způsob podání

Pokud je používán více než jeden topický oční přípravek, pak je mezi jejich podáním nutné zachovat časový odstup nejméně 5 minut.

### 4.3 Kontraindikace

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

Bimatoprost Olikla 0,3 mg/ml je kontraindikován u pacientů s podezřením na předchozí nežádoucí reakci na benzalkonium-chlorid, která vedla k přerušení léčby.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Oční

Před zahájením léčby má být pacient informován o možném růstu řas, ztmavnutí kůže na víčkách a o zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby bimatoprostem. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou vést k rozdílnému vzhledu očí, pokud by bylo léčeno pouze jedno z nich. Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá. Změna pigmentace je způsobena zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech, nikoli 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 pupily rozšíří soustředně směrem k okraji duhovky a celá duhovka nebo její části více zhnědnou. Zdá se, že léčba nemá vliv na mateřská znaménka ani pihy na duhovce. Po 12 měsících byla zaznamenána 1,5% incidence hyperpigmentace duhovky při používání očních kapek s bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml, (viz bod 4.8, tabulka 2) a rozsah změny se v průběhu tříleté léčby dále nezvyšoval. Podle hlášení byla u některých pacientů pigmentace periorbitální tkáně reverzibilní.

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml byl méně často ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů s rizikovými faktory pro makulární edém (např. afakičtí pacienti, pseudofakičtí pacienti s trhlinou zadního pouzdra čočky) proto má být bimatoprost používán s opatrností.

Existují vzácná spontánní hlášení o reaktivaci dřívějších rohovkových infiltrátů nebo očních infekcí následkem léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost 0,3 mg/ml. Pacienti s anamnézou předchozích závažných virových očních infekcí (jako je herpes simplex) nebo s uveitidou/iritidou by měli bimatoprost používat opatrně.

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

#### Kůže

V místech, kde roztok bimatoprostu přijde opakovaně do styku s povrchem pokožky, může docházet k růstu chloupků. Proto je důležité přípravek Bimatoprost Olikla 0,3 mg/ml podávat podle pokynů a zabránit tomu, aby stékal na tvář nebo na jiné oblasti kůže.

#### Respirační

Bimatoprost nebyl studován u pacientů s poškozenými respiračními funkcemi. Ačkoli jsou k dispozici omezené informace u pacientů s astmatem nebo s CHOPN v anamnéze, bylo hlášeno zhoršení astmatu, dušnosti a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Frekvence těchto symptomů není známa. Pacienti s CHOPN, astmatem nebo se sníženou respirační funkcí kvůli jiným stavům mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

#### Kardiovaskulární

Bimatoprost nebyl studován u pacientů se srdeční blokádou více než prvního stupně nebo nekontrolovaným kongestivním srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po použití očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci

0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo k nízkému krevnímu tlaku mají přípravek Bimatoprost Olikla 0,3 mg/ml 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 jedné dávce bimatoprostu denně může snížit účinnost snižování nitroočního tlaku (viz bod 4.5). U pacientů používajících bimatoprost s dalšími analogy prostaglandinu mají být sledovány změny nitroočního tlaku.

Přípravek Bimatoprost Olikla 0,3 mg/ml obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid, která může být absorbována měkkými kontaktními čočkami. Kvůli jeho přítomnosti může také nastat podráždění oka a obarvení měkkých kontaktních čoček. Před podáním kapek proto mají být čočky z oka vyjmuty a opět zavedeny 15 minut po podání.

Benzalkonium-chlorid, který je běžně používaná konzervační látka v očních přípravcích, byl hlášen jako příčina dg. keratitis punctata a/nebo toxické ulcerózní keratopatie. Protože Bimatoprost Olikla benzalkonium-chlorid obsahuje, je při jeho častém nebo dlouhodobém používání třeba pečlivě sledovat pacienty, kteří trpí pocity suchého oka nebo mají poškozenou rohovku.

Byla hlášena bakteriální keratitida spojená s použitím vícedávkových balení topických očních přípravků. Tato balení byla neúmyslně kontaminována pacienty, kteří ve většině případů trpěli souběžným očním onemocněním. Pacientům s narušeným povrchem očního epitelu hrozí vyšší riziko bakteriální keratitidy.

Pacienty je třeba informovat, aby zabránili styku hrotu aplikační lahvičky s okem nebo s okolními strukturami, aby nedošlo k poranění oka a ke kontaminaci roztoku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že systémová koncentrace bimatoprostu po podávání očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml 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 léčivé přípravky.

V klinických studiích byl bimatoprost používán souběžně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Souběžné použití bimatoprostu s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokátorů nebylo během adjuvantní léčby glaukomu hodnoceno.

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání bimatoprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých maternotoxických dávkách (viz bod 5.3).

Bimatoprost Olikla nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

## Kojení

Není známo, zda bimatoprost přechází do mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mateřského mléka prokázaly. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení, nebo o ukončení léčby přípravkem Bimatoprost Olikla s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčebné terapie pro danou ženu.

## Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bimatoprost má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné oční léčbě, nastane po podání přechodné rozmazané vidění, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud není vidění ostré.

### 4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo více než 1800 pacientů léčeno očními kapkami s bimatoprestem o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě. Po sloučení údajů z monoterapie fáze III a adjuvantního použití očních kapek s bimatoprestem o koncentraci 0,3 mg/ml byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s léčbou následující: růst řas až u 45 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence případů po 2 letech na 7 % a po 3 letech na 2 %, hyperemie spojivek (většinou v názvacích nebo mírná a považována za nezávažnou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 % a pruritus očí až u 14 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence případů po 2 letech na 3 % a po 3 letech na 0 %. V prvním roce přerušilo léčbu kvůli jakémukoli nežádoucímu účinku méně než 9 % pacientů, ve druhém a třetím roce poklesla incidence případů přerušeni léčby shodně na 3 %.

Během klinických studií s očními kapkami s bimatoprestem o koncentraci 0,3 mg/ml, nebo v postmarketingovém období byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina byly oční, mírně závažné a žádný z nich nebyl závažný.

Tabulka 1 uvádí frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů, v pořadí dle klesající závažnosti v rámci každé skupiny frekvence jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě
Poruchy oka	Velmi časté	Hyperemie spojivek, svědění očí, nadměrný růst řas
	Časté	Keratitida punctata, eroze rohovky, pálení očí, podráždění očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, spojivkový edém, pocit cizího tělesa v oku, suchost očí, bolesti očí, fotofobie, slzení, výtok z očí, zhoršení zraku/rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas, erytém očních víček, pruritus očních víček
	Méně časté	Krvácení do sítnice, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus,

		retrakce víček, periorbitální erytém, edém víček
	Není známo	Změny okolí očí a změny víčka včetně prohloubení záhybu očního víčka
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Astma, exacerbace astmatu, exacerbace CHOPN a dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nevolnost
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pigmentace kůže kolem očí
	Méně časté	Hirsutismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Abnormální hodnoty jaterních testů
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty:

U 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](http://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, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Jestliže je bimatoprost náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u potkanů a myši při perorálních dávkách až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m<sup>2</sup> je nejméně 70krát vyšší než množství přípravku v jedné lahvičce očních kapek s obsahem bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml pro dítě o tělesné hmotnosti 10 kg.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, analoga prostaglandinu, ATC kód: S01EE03.

#### **Mechanismus účinku**

Mechanismem účinku, kterým bimatoprost redukuje nitrooční tlak u lidí, je zvýšený odtok nitrooční tekutiny trámčinou 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  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), který nepracuje cestou známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány.

Během 12měsíční monoterapie očními kapkami s obsahem bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml u dospělých je proti timololu hlavní změna v ranní základní hodnotě (08:00) nitroočního tlaku v rozmezí od -7,9 do -8,8 mm Hg. Průměrné denní hodnoty NOT, měřené při každé návštěvě po celou dobu 12měsíční studie, se nelišily o více než 1,3 mm Hg během dne a nikdy nebyly vyšší než 18,0 mm Hg.

V 6měsíční klinické studii s roztokem bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml na rozdíl od latanoprostu pozorováno statisticky největší snížení průměrných ranních hodnot nitroočního tlaku (hodnoty od -7,6 do -8,2 mm Hg u bimatoprostu oproti -6,0 do -7,2 mm Hg u latanoprostu) v průběhu všech kontrol během studie. Hyperemie spojivek, růst řas a svědění očí byly statisticky signifikantně častější u bimatoprostu než u latanoprostu, nicméně případy přerušování léčby z důvodu nežádoucích účinků byly ojedinělé a bez statisticky signifikantního rozdílu.

Ve srovnání s léčbou samotnými betablokátory snížila adjuvantní terapie betablokátozem a bimatoprestem 0,3 mg/ml průměrný ranní (8:00) nitrooční tlak o -6,5 až -8,1 mm Hg.

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 na krevní tlak.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí a dospívajících 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 roztoku bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a následného snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) během 1,5 hodiny po aplikaci. Průměrné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24hod}$  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 mírně distribuován do tělesných tkání a systémová hladina je ustálena 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 částí v krvi. Bimatoprost podléhá oxidaci, N-deetylace a glukuronidaci a tvoří se řada různých metabolitů.

### Eliminace

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

### Charakteristika u starších pacientů

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém 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 štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárnímu efektu nebyly pozorovány, mechanismus vlivu na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sérii *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní nebo karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103násobná předpokládaná humánní expozice) fertilitu. V embryofetální vývojové studii abortů nebyl ale pozorován vývojový účinek u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát, respektive 1 700krát vyšší než humánní. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33krát, respektive 97krát vyšší než dávky určené pro člověka. V peri-/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukci gestačního času, fetální smrt a snížení tělesné hmotnosti mláďat o  $\geq 0,3$  mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší než předpokládaná humánní expozice). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly postiženy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Roztok benzalkonium-chloridu  
Chlorid sodný  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Monohydrát kyseliny citronové  
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.  
4 týdny po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá, neprůhledná lahvička z polyethylenu o nízké hustotě pro oční kapky obsahující 3 ml očního roztoku utěsněného bílým neprůhledným LDPE zástrčným aplikátorem a s bílým HDPE/LDPE uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky o objemu roztoku 3 ml.

Jedno 3ml balení obsahuje přibližně 97 kapek.

Na trhu nemusejí být dostupné všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CZ Pharma s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

Reg. č.: 64/264/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 31. 10. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 10. 2018