

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bimatoprost/timolol Olikla 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bimatoprostum 0,3 mg a timololum 5 mg (jako timololi maleas 6,83 mg).

Jedna kapka obsahuje přibližně bimatoprostum 9,6 mikrogramu a timololum 160 mikrogramu.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH: 7,0 – 7,6

Osmolalita: 260–310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo nitrooční hypertenzí (NOT), kteří nedostatečně reagují na léčbu lokálními betablokátory nebo analogy prostaglandinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších osob)

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jedenkrát denně buď ráno, nebo večer.

Dávka se má podávat každý den ve stejnou dobu.

Z literárních údajů pro kombinaci bimatoprost/timolol vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat NOT než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby (viz bod 5.1).

Vynechá-li se jedna dávka, léčba má pokračovat další plánovanou dávkou. Dávkování jedenkrát denně do postiženého oka (očí) nemá být překročeno.

Porucha funkce ledvin a jater

Kombinace bimatoprost/timolol nebyla studována u pacientů s poruchou ledvin nebo jater. U těchto pacientů má být proto použit s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu/timololu u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

Systémová absorpce se sníží při použití nazolakrimální okluzy nebo zavřením víčka na dobu 2 minut. To může vést ke sníženému výskytu systémových nežádoucích účinků a zvýšit aktivitu v místě působení.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Reaktivní onemocnění cest dýchacích včetně bronchiálního astmatu v anamnéze, těžká chronická obstrukční plicní choroba.
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blok druhého nebo třetího stupně, který není kontrolovaný kardiostimulátorem. Klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tak jako u ostatních lokálně aplikovaných očních léčivých přípravků, mohou být i léčivé látky (timolol/ bimatoprost) v tomto přípravku vstřebávány systémově. Žádné zvýšení systémového vstřebávání individuálních léčivých látek nebylo pozorováno. Vzhledem k beta-adrenergickým účinkům timololu se mohou vyskytnout tytéž typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků, které byly pozorovány u systémových betablokátorů. Výskyt systémových nežádoucích účinků je při topickém očním podání nižší než při systémovém podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. Pacienty s kardiovaskulárními chorobami je třeba sledovat kvůli známám zhoršení choroby a kvůli výskytu nežádoucích účinků.

Vzhledem ke svému negativnímu účinku na převodní čas mají být betablokátorů pacientům se srdeční blokádou prvního stupně podávány s opatrností.

Cévní poruchy

Pacienti se závažnými poruchami/onemocněními periferní cirkulace (tj. závažné formy Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností

Respirační poruchy

Po podání některých očních betablokátorů byly hlášeny respirační účinky, včetně úmrtí způsobeného bronchospasmem u pacientů s bronchiálním astmatem.

U pacientů s lehkou / středně závažnou chronickou obstrukční plicní chorobou má být přípravek Bimatoprost/timolol Olikla použit s opatrností a pouze pokud potenciální přínos převáží potenciální rizika.

Endokrinní poruchy

Beta-adrenergní blokátorů je nutno podávat s opatrností pacientům se spontánní hypoglykemií nebo labilní formou diabetu mellitu, neboť betablokátorů mohou maskovat příznaky a symptomy akutní hypoglykemie.

Betablokátorů mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreózy.

Onemocnění rohovky

Oční betablokátory mohou způsobovat suchost očí. Pacienti s onemocněními rohovky mají být léčeni s opatrností.

Jiné betablokátory

Účinky na nitrooční tlak nebo známé účinky systémové betablokady mohou být zesíleny, je-li timolol podán pacientům, kteří již dostávají systémový betablokátor. Odpověď těchto pacientů na léčbu má být pečlivě sledována. Použití dvou topických beta-adrenergických blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií nebo těžkou anafylaktickou reakcí na různé alergeny v anamnéze mohou při užívání betablokátorů výrazněji reagovat na opakované podráždění příslušnými alergeny a nemusí reagovat na obvyklou dávku adrenalinu používanou k léčbě anafylaktických reakcí.

Odchlípení cévnatky

Po podání přípravků zamezujících tvorbě komorové vody (např. timolol, acetazolamid) po filtračních procedurách bylo hlášeno odchlípení cévnatky.

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové beta-agonistické účinky, např. u epinefrinu. Anesteziolog má být informován o tom, že je pacientovi podáván timolol.

Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů s lehčím jaterním onemocněním v anamnéze nebo s abnormálními výchozími hladinami ALT, AST a/nebo bilirubinu nemá podávání bimatoprostu po dobu 2 let mít žádné nežádoucí účinky na jaterní funkce. Nejsou známy žádné nežádoucí účinky očního timololu na funkci jater.

Oční nežádoucí účinky

Dříve, než je léčba zahájena, má být pacient informován o možném růstu řas, ztmavnutí kůže očního víčka nebo periokulárně a zvýšené hnědé pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby bimatoprostem a bimatoprostem/timololem. Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá a může vést k rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno oko. Po ukončení léčby přípravkem bimatoprost/timolol může být pigmentace duhovky trvalá. Po 1 roce léčby bimatoprost/timololem incidence pigmentace duhovky 0,2 %. Po 1 roku léčby pouze bimatoprostovými očními kapkami byla incidence 1,5 % a po 3 letech léčby se nezvýšila. Změna pigmentace je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech, spíše než zvýšením počtu melanocytů. Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky související s očním podáním bimatoprostu nemusí být patrná několik měsíců až let. Mateřská znaménka ani pihy na duhovce nebývají léčbou ovlivněny. Pigmentace tkáně okolo očí byla u některých pacientů hlášena jako reverzibilní.

Při léčbě bimatoprost/timololem byl hlášen makulární edém, včetně cystoidního muskulárního edému. Proto má být přípravek Bimatoprost/timolol Olikla používán s opatrností u afakických pacientů, pseudoafakických pacientů s trhlinou zadního pouzdra čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému (např. nitrooční chirurgický výkon, okluze retinální žíly, zánětlivé onemocnění očí a diabetická retinopatie).

Bimatoprost/timolol Olikla má být používán s opatrností u pacientů s aktivním nitroočním zánětem (např. uveitida), protože se zánět může zhoršit.

Kůže

V oblastech, kde roztok bimatoprost/timololu přichází opakovaně do styku s kožním povrchem, může potenciálně dojít k růstu ochlupení. Proto je důležité přípravek Bimatoprost/timolol Olikla aplikovat podle pokynů a zabránit jeho stékání na tváře nebo jiné oblasti kůže

Pomocné látky

Konzervační látka v přípravku Bimatoprost/timolol Olikla, benzalkonium-chlorid, může způsobit podráždění oka. Před aplikací léku musí být kontaktní čočky vyjmuty a znovu nasazeny nejdříve 15 minut po podání. Je známo, že benzalkonium-chlorid mění barvu měkkých kontaktních čoček. Proto nesmí s měkkými kontaktními čočkami přijít do styku.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Další onemocnění

Bimatoprost/timolol nebyl studován u pacientů s očními zánětlivými stavy, neovaskularizací, záněty, glaukomem se zavřeným úhlem, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Ve studiích bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než 1 dávce bimatoprostu denně může zhoršit účinky na snižování NOT. Pacienti používající Bimatoprost/timolol Olikla s jinými analogy prostaglandinu mají být sledováni s ohledem na změny nitroočního tlaku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s fixní kombinací bimatoprostu/timololu.

Existuje možnost aditivních účinků, které vedou k hypotenzii a/nebo výrazné bradykardii, je-li podán oční roztok s betablokátořem souběžně s perorálními blokátory kalciového kanálu, guanethidinem, beta-adrenergními blokátory, parasympatomimetiky, antiarytmiky (včetně amiodaronu) a digitalisovými glykosidy.

V průběhu kombinované léčby inhibitory CYP2D6 (např. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem byla hlášena zvýšená systémová betablokáda (např. zpomalený srdeční rytmus, deprese).

V ojedinělých případech vedlo souběžné použití očních betablokátořů a epinefrinu k mydriáze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání fixní kombinace bimatoprostu/timololu těhotným ženám nejsou k dispozici. Pokud to není nezbytně nutné, Bimatoprost/timolol Olikla se nemá během těhotenství podávat. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Bimatoprost

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

Timolol

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale prokázaly riziko opoždění nitroděložního růstu v případě, že se betablokátoři podávají perorálně. Kromě toho, pokud byly betablokátoři podávány před porodem, byly u novorozence pozorovány známky a symptomy betablokády (např. bradykardie, hypotenze, dušnost a hypoglykemie). Podává-li se Bimatoprost/timolol Olikla až do porodu, musí být novorozenec v prvních dnech života pečlivě monitorován. Studie s timololem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách značně vyšších než dávky, které by se použily v klinické praxi (viz bod 5.3).

Kojení

Timolol

Betablokátory jsou vylučovány do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je však nepravděpodobné, že by se do mléka dostalo takové množství, které by u kojence vedlo ke klinickým příznakům betablokády. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Bimatoprost

Není známo, zda je bimatoprost vylučován do mateřského mléka, ale je vylučován do mléka potkanů. Bimatoprost/timolol Olikla nemá být podáván kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích bimatoprostu/timololu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bimatoprost/timolol Olikla má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné léčbě očí, nastane po podání přechodné rozostření vidění, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud se zrak nevyjasní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích při použití přípravků obsahujících bimatoprost/timolol se omezily na dříve hlášené reakce u samostatně podávaného bimatoprostu a timololu. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky specifické pro kombinaci bimatoprost/timolol.

Většina nežádoucích účinků udávaných v klinických studiích s použitím přípravku obsahujícího bimatoprost/timolol se týkala očí, byly pouze lehké a žádné nebyly závažné. Na základě 12měsíčních klinických údajů byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem hyperemie spojivky (většinou v náznamech nebo mírná a považovaná za nezávažnou) přibližně u 26 % pacientů, která vedla k přerušování léčby u 1,5 % pacientů.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 představuje nežádoucí účinky, které byly hlášeny během klinických studií u všech lékových forem přípravků obsahujících bimatoprost/timolol (vícedávkových i jednodávkových) (v každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti) nebo v období po uvedení na trh.

Frekvence možných nežádoucích účinků uvedených níže je definována pomocí následující konvence:

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	Frekvenci nelze z dostupných údajů určit

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	hypersenzitivní reakce včetně známk nebo příznaků alergické dermatitidy, angioedému, oční alergie

<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	insomnie ² , noční můry ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	bolest hlavy
	Není známo	dysgeuzie ² , závratě
<i>Oční poruchy</i>	Velmi časté	hyperemie spojivek
	Časté	keratitis punctata, eroze rohovky ² , pálení očí ² , podráždění spojivek ¹ , svědění očí, bodavý pocit v očích ² , pocit cizího tělesa, suché oči, erytém víček, bolest oka, fotofobie, výtok z očí, zrakové poruchy ² , svědění víček, zhoršení zrakové ostrosti ² , blefaritida ² , edém víček, podráždění očí, zvýšená tvorba slz, růst řas
	Méně časté	iritida ² , konjunktivální edém ² , bolest víček ² , neobvyklé pocity v oku ¹ , astenopie, trichiáza ² , hyperpigmentace duhovky ² , prohloubení záhybu očního víčka, retrakce víček ² , změna barvy řas (ztmavnutí) ¹
	Není známo	cystoidní makulární edém ² , zduření oka, rozmazané vidění ² , oční diskomfort
<i>Srdeční poruchy</i>	Není známo	bradykardie
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	rinitida ²
	Méně časté	dyspnoe
	Není známo	bronchospasmus (převážně u pacientů s bronchospastickou chorobou) ² , bronchiální astma
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	pigmentace víček ² , hirsutismus ² , nadměrná pigmentace kůže (v okolí očí)
	Není známo	alopecie, změna barvy kůže (periokulárně)
<i>Obecné poruchy a reakce v místě podání</i>	Není známo	únava

¹nežádoucí účinky pozorované pouze u bimatoprost/timololu v jednodávkové lékové formě

²nežádoucí účinky pozorované pouze u bimatoprost/timololu ve vícedávkové lékové formě

Stejně jako jiné topicky podávané oční léčivé přípravky, je bimatoprost/timolol absorbován do systémového oběhu. Absorpce timololu může způsobovat podobné nežádoucí účinky jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků je při topickém očním podání nižší než při systémovém podání. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány u jedné z léčivých látek přípravku (bimatoprost nebo timolol) a mohou se potenciálně vyskytnout i u přípravku obsahujícího bimatoprost/timolol, jsou uvedeny níže v tabulce 2:

Tabulka 2

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	systémové alergické reakce včetně anafylaxe ¹
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	hypoglykemie ¹
<i>Psychiatrické poruchy</i>	deprese ¹ , ztráta paměti ¹ , halucinace ¹

<i>Poruchy nervového systému</i>	synkopa ¹ , mozková cévní příhoda ¹ , zhoršené známky a symptomy onemocnění myasthenia gravis ¹ , parestezie ¹ , mozková ischemie ¹
<i>Poruchy oka</i>	snížená citlivost rohovky ¹ , diplopie ¹ , ptóza ¹ , odloučení choriodey po filtrační chirurgii (viz bod 4.4) ¹ , keratitida ¹ , blefarospasmus ² , retinální hemoragie ² , uveitida ²
<i>Srdeční poruchy</i>	atrioventrikulární blokáda ¹ , srdeční zástava ¹ , arytmie ¹ , srdeční selhání ¹ , městnavé srdeční selhání ¹ , bolest na hrudi ¹ , palpitace ¹ , edém ¹
<i>Cévní poruchy</i>	hypotenze, Raynaudův fenomén ¹ , studené ruce a nohy ¹
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	exacerbace bronchiálního astmatu ² , exacerbace CHOPN ² , kašel ¹
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	nauzea ^{1,2} , průjem ¹ , dyspepsie ¹ , sucho v ústech ¹ , bolesti břicha ¹ , zvracení ¹
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	psoriáziiformní vyrážka ¹ nebo exacerbace psoriázy ¹ , kožní vyrážka ¹
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	myalgie ¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	sexuální dysfunkce ¹ , snížené libido ¹
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	astenie ^{1,2}
<i>Vyšetření</i>	abnormality testů jaterní funkce ²

¹ nežádoucí účinky pozorované u timololu

² nežádoucí účinky pozorované u bimatoprostu

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty

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

Není pravděpodobné, že by mohlo nastat topické předávkování přípravkem Bimatoprost/timolol Olikla, nebo že by bylo spojenou s toxicitou.

Bimatoprost

Jestliže je Bimatoprost/timolol Olikla náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u potkanů a myši při dávkách bimatoprostu až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m² je nejméně 70krát vyšší než dávka jedné lahvičky přípravku Bimatoprost/timolol Olikla náhodně požitá 10kg dítětem.

Timolol

Symptomy systémového předávkování timololem zahrnují: bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus, bolest hlavy, závratě, dušnost a srdeční zástavu. Studie pacientů se selháním ledvin prokázala, že timolol je špatně dialyzovatelný.

Dojde-li k předávkování, léčba musí být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – betablokátory, ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Bimatoprost/timolol Olikla obsahuje dvě léčivé látky: bimatoprost a timolol. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak (NOT) doplňkovým mechanismem účinku a tento kombinovaný účinek vede k další redukci NOT ve srovnání s podáváním kterékoliv z těchto složek zvlášť. Bimatoprost/timolol začíná působit velmi rychle.

Bimatoprost je léčivá látka působící jako silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$), který nepůsobí na známé prostaglandinové receptory. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně, prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány. Mechanismem účinku, kterým bimatoprost snižuje nitrooční tlak u člověka, je zvýšení odtoku nitrooční tekutiny trámčinou komorového úhlu a zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

Timolol je β_1 a β_2 neselektivní blokátor adrenergních receptorů, který nemá významný sympatomimetický účinek, přímý tlumivý účinek na myokard nebo lokálně anestetický účinek (stabilizující membrány). Timolol snižuje NOT tím, že snižuje tvorbu nitrooční tekutiny. Přesný mechanismus účinku není jasně stanoven, ale pravděpodobně je potlačení zvýšené syntézy cyklické AMP způsobené endogenní beta-adrenergní stimulací.

Klinické účinky

Účinek kombinace bimatoprost/timolol na snížení NOT není horší než účinek dosažený kombinovaným podáváním bimatoprostu (jednou denně) a timololu (dvakrát denně).

Z literárních údajů o kombinaci bimatoprost/timolol vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat NOT než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu/timololu u dětí a dospívajících od 0 do 18 let nebyly stanoveny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivý přípravek bimatoprost/timolol

Koncentrace plazmatického bimatoprostu a timololu byly stanoveny ve zkřížené studii porovnávající monoterapie s léčbou přípravkem bimatoprost/timolol u zdravých subjektů. Systémové vstřebávání jednotlivých složek bylo minimální a nebylo ovlivněno současným podáváním v jediném přípravku.

Ve dvou 12měsíčních studiích, kdy se měřilo systémové vstřebávání, nebyla pozorována kumulace žádné ze složek.

Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká a ani po čase nedochází ke kumulaci. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce 0,03% bimatoprostu do obou očí po dobu dvou týdnů dosáhly koncentrace v krvi maximálních hodnot do 10 minut po podání a během 1,5 hodiny po aplikaci klesly pod nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml). Průměrné hodnoty C_{max} a $AUC_{0-24hod}$ byly 7. a 14. den podobné. Průměrná hodnota C_{max} byla přibližně 0,08 ng/ml a $AUC_{0-24hod}$ přibližně 0,09 ng*^{hod}/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

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

Bimatoprost, který se po očním podání dostane do systémového oběhu, je z větší části nemetabolizovaný. Bimatoprost poté podléhá oxidaci, N-deetylaci a glukuronidaci a vytváří různé druhy metabolitů.

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, až 67 % z intravenózní dávky podané zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % z takto podané dávky 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 starší) při dávkování dvakrát denně byla průměrná hodnota $AUC_{0-24\text{hod}}$ 0,0634 ng•hod/ml bimatoprostu, což je signifikantně více než 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Nicméně, toto zjištění není klinicky relevantní, protože systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podání velmi nízká. Kumulace bimatoprostu v krvi v čase není známá a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

Timolol

Po očním podání 0,5% roztoku očních kapek lidem podrobujícím se operaci katarakty byla maximální koncentrace timololu v moku oční komory 898 ng/ml jednu hodinu po podání. Část dávky se vstřebává systémově, kde se rozsáhle metabolizuje v játrech. Poločas timololu v plazmě je cca 4 až 6 hodin. Timolol se částečně metabolizuje v játrech a timolol a jeho metabolity se vylučují ledvinami. Timolol se neváže ve velkém rozsahu na plazmu."

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bimatoprost/timolol

Studie oční toxicity po opakovaném podání přípravku obsahujícího bimatoprost/timolol neprokázaly žádné zvláštní riziko u člověka. Profil oční a systémové bezpečnosti jednotlivých složek je již pevně stanovený.

Bimatoprost

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích na hlodavcích při systémových expozicích 33 až 97krát vyšších, než jakých je dosahováno u člověka po očním podání, se vyskytly druhově specifické aborty.

Oční podání bimatoprostu opicím v koncentracích $\geq 0,03$ % denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní, na dávce závislé, periokulární účinky, charakterizované promínující 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 periokulárním účinkům nebyly pozorovány a mechanismus způsobující periokulární změny není znám.

Timolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok benzalkonium-chloridu
Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát kyseliny citronové
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Zlikvidujte 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 LDPE lahvička s LDPE kapátkem a HDPE víčkem. Jedna lahvička má objem 3 ml, což odpovídá přibližně 94 kapkám roztoku.

Velikost balení 1 nebo 3 lahvičky.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/199/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 1. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 1. 2022