

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VIZIBIM 0,3 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bimatoprostum 0,3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 2,95 mg heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (odpovídá 0.042 mg fosfátů v jedné kapce roztoku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok
Čirý, bezbarvý roztok.

pH: 6,8-7,8

Osmolalita: 261-319 mosm/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 doplňující terapie k betablokátorům).

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 snížení účinku na nitrooční tlak.

Pediatrická populace

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

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Bimatoprost nebyl studován u pacientů poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater a má proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s předchozí lehkou poruchou funkce jater nebo abnormálními hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu, nemá bimatoprost 0,3 mg/ml oční kapky, roztok nežádoucí účinek na funkci jater alespoň po dobu 24 měsíců.

VIZIBIM je sterilní roztok, který neobsahuje žádné konzervační látky.

Způsob podání

Pokud je používán více než jeden lokální 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.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční

Před zahájením léčby má být pacient informován o možnosti vzniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinu (PAP) a zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby bimatoprostem. Některé z těchto změn mohou být trvalé 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 0,3 mg/ml byl méně často ($\geq 1/1000$ 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 uveitidou/iritidou by měli bimatoprost používat opatrně.

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

Kožní

V místech, kde bimatoprost přijde opakovaně do styku s povrchem pokožky, může docházet k růstu ochlupení. Proto je důležité podávat bimatoprost podle pokynů a zabránit tomu, aby stékal na tvář nebo jiné oblasti kůže.

Respirační

Bimatoprost nebyl studován u pacientů s poškozenými respiračními funkcemi. Ačkoli jsou k dispozici omezené informace u pacientů s astmatem nebo CHOPN v anamnéze, bylo hlášeno zhoršení astmatu, dušnosti a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Četnost těchto symptomů není známa. Pacienti s CHOPN, astmatem nebo 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 obsahující bimatoprost 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku mají bimatoprost používat opatrně.

Další informace

Ve studiích s bimatoprostem 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 NOT (viz bod 4.5). U pacientů používajících bimatoprost s dalšími analogy prostaglandinu mají být sledovány změny nitroočního tlaku.

Byla hlášena bakteriální keratitida spojená s použitím vícedávkových balení topických očních produktů. Tyto obaly byly neúmyslně kontaminovány pacienty, kteří měli ve většině případů souběžné oční onemocnění. Pacientům s narušeným povrchem očního epitelu hrozí vyšší riziko bakteriální keratitidy.

Pacienty je třeba informovat, aby si před použitím umyli ruce a zabránili styku hrotu aplikační lahvičky s okem nebo okolními strukturami, aby nedošlo k poranění oka.

Pacienty je rovněž třeba poučit, že oční roztoky mohou být při nesprávném zacházení kontaminovány běžně známými bakteriemi, které způsobují oční infekce. Používání kontaminovaných roztoků může způsobit vážné poškození oka a následně vést ke ztrátě zraku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Interakce u lidí nejsou očekávány, jelikož systémová koncentrace bimatoprostu po očním podávání očních kapek obsahujících bimatoprost 0,3 mg/ml je extrémně nízká (méně než 0,2 ng/ml). Bimatoprost je biotransformován četnými enzymy a cestami, ale v preklinických studiích nebyl pozorován žádný účinek na jaterní enzymy, které metabolizují léky.

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

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

Účinek snižování NOT analogů 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 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 mléka prokázaly. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo ukončení léčby bimatoprestem 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

VIZIBIM má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné léčbě očí, 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 očními kapkami bimatoprost s koncentrací 0,3 mg/ml léčeno přes 1800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze III monoterapie a adjuvantního použití očních kapek bimatoprost 0,3 mg/ml byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky: růst řas až u 45 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu případů po 2 letech na 7 % a po 3 letech na 2 %, hyperemie spojivek (většinou v náznacích až mírná a považována za nezáškodlivou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 % a svědění očí až u 14 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu případů po 2 letech na 3 % a po 3 letech na 0 %. Méně než 9 % pacientů přerušilo léčbu kvůli jakémukoliv nežádoucímu účinku v prvním roce, ve druhém a třetím roce poklesla incidence případů přerušení léčby shodně na 3 %.

Během klinických studií s očními kapkami bimatoprost 0,3 mg/ml nebo v postmarketingovém období byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich 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 $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a v každé skupině četnosti podle klesající závažnosti.

Orgánový systém	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesti hlavy
	Méně časté	Závratě
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperemie spojivek, svědění očí, nadměrný růst řas, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	keratitis punctata superficialis, eroze rohovky, pálení očí, podráždění očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, edém spojivek, 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, svědění očních víček
	Méně časté	Krvácení do sítnice, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém, edém víček
	Není známo	Nepohodlí oka
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Astma, exacerbace astmatu, exacerbace CHOPN a dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté	Nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	Pigmentace kůže kolem očí
	Méně časté	Hirsutismus
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulární)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté	Astenie
<i>Vyšetření</i>	Časté	Abnormální jaterní testy
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy

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.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně VIZIBIMU, mohou vyvolat periorbitální lipodystrofické změny, které mohou vést k prohloubení záhybu očního víčka, ptóze, enoftalmu, retrakci očního víčka, involuci dermatochalázie a odhalení dolní části skléry. Změny jsou většinou mírné, mohou se objevit už jeden měsíc po zahájení léčby přípravkem VIZIBIM 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 1,5% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml a po 3 letech léčby se nezvýšila.

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, léčba má 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/m² je nejméně 70krát vyšší než náhodné podání dávky přípravku obsaženého v jedné lahvičce očních kapek bimatoprost 0,3 mg/ml pro 10 kg dítě.

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. Snižování nitroočního tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu F_{2α} (PGF_{2α}), 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 bimatoprostem 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 IOP, 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 6ti měsíční klinické studii s bimatoprostem 0,3 mg/ml bylo, oproti latanoprostu, statisticky největší snížení ranních hodnot IOP (hodnoty od -7,6 do -8,2 mm Hg u bimatoprostu oproti -6,0 do -7,2 mm Hg u latanoprostu) pozorováno v průběhu všech kontrol během studie. Hyperemie spojivek, 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 kombinovaná terapie betablokátozem a bimatoprostem v dávce 0,3 mg/ml ranní (08:00) průměrný nitrooční tlak o -6,5 až -8,1 mm Hg.

S použitím u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem, s pseudoexfoliativním a pigmentovým glaukomem a u pacientů s chronickým glaukomem s uzavřeným úhlem s provedenou iridotomií jsou omezené zkušenosti.

Během klinických studií nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na srdeční frekvenci a krevní tlak.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí od 0 do méně než 18 let nebyla dosud 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 0,3 mg/ml do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a následně snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) 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 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 bimatoprostu 0,3 mg/ml dvakrát denně střední 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 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 embryo/fetální vývojové studii abortů nebyl ale pozorován vývojový účinek u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát respektive 1700krát vyšší než humánní. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33 respektive 97krát vyšší než množství 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

Chlorid sodný
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 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 5ml LDPE lahvička a bílá Novelia tryska (HDPE a silikon) s modrým hrotem, uzavřená bílým HDPE víčkem.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 3 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

64/483/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 11. 2016
Datum prodloužení registrace: 12. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 11. 2022