

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vizimaco 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu a 5 mg timololu (ve formě 6,8 mg timolol-maleinátu).

Pomocná látka se známým účinkem: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosfátů v jedné kapce).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý, vodný roztok, prakticky bez částic.

pH: 6,8-7,8

Osmolalita: 290 mosm/kg \pm 10 % (261-319 mosm/kg)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (IOP) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo nitrooční hypertenzí, 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 přípravku Vizimaco do postiženého oka (očí) jedenkrát denně buď ráno, nebo večer. Dávka se má podávat každý den ve stejnou dobu.

Z dostupných literárních údajů pro bimatoprost/timolol s konzervační látkou vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat IOP 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 musí pokračovat další plánovanou dávkou. Dávkování jedenkrát denně do postiženého oka (očí) nemá být překročeno.

Porucha ledvin a jater

Bimatoprost/timolol bez konzervační látky nebyl studován u pacientů s poruchou ledvin nebo jater. U těchto pacientů má proto být použit s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu/timololu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. 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 nasolakrimální okluze nebo zavřením víčka na dobu 2 minut. To může vést ke sníženému výskytu systémových nežádoucích účinků a zvýšit aktivitu v místě působení.

Vizimaco je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační látky. Pacienti mají být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a zabránili tomu, aby se hrot lahvičky dotkl oka nebo jeho okolí, aby nedošlo k poranění oka.

Pacienti mají být poučeni také o tom, že oční roztoky mohou být při nesprávném použití kontaminovány bakteriemi, které způsobují oční infekce. Při použití kontaminovaných roztoků může dojít k vážnému poškození očí a následné ztrátě vidění.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Reaktivní onemocnění cest dýchacích včetně průduškového astmatu nebo průduškového 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) přípravku Vizimaco vstřebávány systémově. Žádné zvýšení systémového vstřebávání individuálních léčivých látek nebylo u očních kapek s bimatoprestem/timololem obsahujících konzervační látku pozorováno. Vzhledem k beta-adrenergním účinkům timololu se mohou vyskytnout tytéž typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků (ADR), 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 pacientů podstupujících antihypertenzní terapii 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 k 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.

Poruchy dýchacího systému

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

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

Endokrinní poruchy

Betaadrenergní blokátory je nutno podávat s opatrností pacientům se spontánní hypoglykemií nebo s labilní formou diabetu, neboť betablokátory mohou maskovat příznaky a symptomy akutní hypoglykemie.

Betablokátory 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 betaadrenergních 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 léčení 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 betaagonistické 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 mít podávání bimatoprostu očních kapek po dobu 24 měsíců žádné nežádoucí účinky na jaterní funkce. Nejsou známé žádné nežádoucí účinky očního timololu na funkci jater.

Oční nežádoucí účinky

Před zahájením léčby má být pacient informován o možnosti vzniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinu (PAP) a zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby očními kapkami s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačních látek. 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).

Při léčbě očními kapkami s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml s konzervační látkou byl hlášen makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Proto má být přípravek Vizimaco 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 zákrok, okluze retinální žíly, zánětlivé onemocnění očí a diabetická retinopatie).

Přípravek Vizimaco má být používán s opatrností u pacientů s aktivním nitroočním zánětem (např. uveitida), protože se zánět může zhoršit.

Kůže

V oblastech, kde oční kapky s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml přichází opakovaně do styku s kožním povrchem, může potenciálně dojít k růstu ochlupení. Proto je důležité Vizimaco aplikovat podle pokynů a zabránit jeho stékání na tváře nebo jiné oblasti kůže.

Další onemocnění

Oční kapky s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačních látek nebyly studovány u pacientů s očními zánětlivými stavy, neovaskularizací, záněty, glaukomem se zavřeným úhlem, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Ve studiích s očními kapkami s 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 IOP. Pacienti používající Vizimaco s jinými analogy prostaglandinu mají být sledováni na změny nitroočního tlaku.

Pacienti s anamnézou hypersenzitivity při kontaktu se stříbrem nemají používat tento přípravek, jelikož aplikované kapky mohou obsahovat stopy stříbra.

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, betaadrenergními blokátory, parasymptomimetiky, 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 (adrenalinu) 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, Vizimaco 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 betablokátoř podávají perorálně. Kromě toho, pokud byly betablokátoř podávány před porodem, byly u novorozence pozorovány známky a symptomy betablokády (např. bradykardie, hypotenze, dušnost a hypoglykemie). Podává-li se Vizimaco 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. Přípravek Vizimaco nemá být podáván kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích bimatoprostu/timololu ve formě očních kapek o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vizimaco má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné lokální oční léčbě, nastane po podání přechodné rozmazané vidění, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud se vidění neupraví.

4.8 Nežádoucí účinky

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek bez konzervačních látek

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené v klinické studii při použití očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek se omezily na dříve hlášené reakce při použití očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervační látkou nebo u jednotlivě podávaného bimatoprostu nebo timololu. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky specifické pro oční kapky s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek.

Většina nežádoucích účinků udávaných s použitím očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervační látkou se týkala očí, byly pouze mírné a žádné nebyly závažné. Na základě 12týdenní klinické studie s očními kapkami s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek podávaného jednou denně byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem konjunktivální hyperemie (většinou v názvacích nebo mírná a považovaná za nezávažnou) přibližně u 21 % pacientů, která vedla k přerušení léčby u 1,4 % pacientů.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené během klinických studií u očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami i bez nich (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	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 to < 1/10
Méně časté	≥ 1/1000 to < 1/100
Vzácné	≥ 1/10000 to < 1/1000
Velmi vzácné	< 1/10000
Není známo	Frekvenci nelze z dostupných údajů určit

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	hypersenzitivní reakce včetně známek 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 ²
<i>Poruchy oka</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 , spojivkový edém ² , bolest víček ² , neobvyklé pocity v oku ¹ , astenopie, trichiáza ² , hyperpigmentace duhovky ² , prohloubení rýhy v očním víčku, 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	ritinida ²
	Méně časté	dyspnoe
	Není známo	bronchospasmus (převážně u pacientů s bronchospastickou chorobou) ² , astma
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	pigmentace víček ² , hirsutismus ² , nadměrná pigmentace kůže (periokulární).
	Není známo	alopecie ² , kožní diskolorace (periokulární)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě podání</i>	Není známo	únava

¹ Nežádoucí účinky pozorované pouze u očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek

² Nežádoucí účinky pozorované pouze u očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami

Přípravek Vizimaco (bimatoprost/timolol), stejně jako jiné topicky podávané oční léčivé přípravky, je 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 (bimatoprostu a timololu) a mohou se potenciálně vyskytnout i u přípravku Vizimaco, 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
<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 , periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu ² (velmi časté)
<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 ¹ , 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 tkáň</i>	psoriáziiformní vyrážka ¹ nebo exacerbace psoriázy ¹ , kožní vyrážka ¹
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</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 při terapii timololem

² Nežádoucí účinky pozorované při terapii bimatoprostem

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.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně bimatoprostu, 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 Vizimaco 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

Není pravděpodobné, že by mohlo nastat topické předávkování přípravkem Vizimaco, nebo že by bylo spojenou s toxicitou.

Bimatoprost

Jestliže dojde k náhodnému požití přípravku Vizimaco, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u myši a potkanů při perorálních dávkách bimatoprostu až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita. Tato dávka vyjádřena v mg/m² je nejméně 70krát vyšší než množství obsažené v celé lahvičce při náhodném požití přípravku Vizimaco u dítěte s tělesnou hmotností 10 kg.

Timolol

Symptomy systémového předávkování timololem zahrnují: bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus, bolest hlavy, závratě, dyspnoe 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

Vizimaco obsahuje dvě léčivé látky: bimatoprost a timolol. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak (IOP) doplňkovým mechanismem účinku a tento kombinovaný účinek vede k další redukci IOP ve srovnání s podáváním kterékoliv z těchto složek zvlášť.

Bimatoprost/timolol ve formě očních kapek o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačních látek začíná působit velmi rychle.

Bimatoprost je léčivá látka působící jako silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), 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 adrenergických receptorů, který nemá významný sympatomimetický účinek, přímý tlumivý účinek na myokard nebo lokálně anestetický účinek (stabilizující membrány). Timolol snižuje IOP 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

Dvanáctitýdenní klinická studie (dvojitě zaslepená, randomizovaná, s paralelními skupinami) porovnávala účinnost a bezpečnost očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek a bimatoprostu/timololu o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí. Oční kapky s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek nedosáhly horších výsledků účinnosti při snižování IOP než bimatoprost/timolol o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami: horní hranice 95% CI rozdílu mezi ošetřeními spadala do předem definovaného rozsahu 1,5 mm Hg v každém časovém bodě hodnoceno (za 0, 2, a 8 hodin) ve 12. týdnu (u primární analýzy) a rovněž ve 2. a 6. týdnu, pro průměrnou změnu IOP horšího oka ve výchozí hodnotě (IOP horšího oka znamená oko s vyšší denní hodnotou IOP ve výchozí hodnotě). Horní hranice 95% CI ve 12. týdnu ve skutečnosti nepřekročila 0,14 mm Hg.

Obě skupiny ošetřovaných vykazovaly statisticky a klinicky významný průměrný pokles ve výchozí hodnotě u IOP horšího oka ve všech následných časových bodech během studie ($p < 0,001$). Průměrné změny výchozí hodnoty IOP horšího oka se v průběhu 12týdenní studie pohybovaly od -9,16 do -7,98 mm Hg u skupiny používající oční kapky s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek a od -9,03 do -7,72 mm Hg pro skupinu používající oční kapky s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami.

Bimatoprost/timolol ve formě očních kapek o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek rovněž dosáhl ekvivalentní účinnosti při snížení IOP jako oční kapky s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami u IOP průměrného a horšího oka v každém následném časovém bodě ve 2., 6. a 12. týdnu.

Na základě studií s očními kapkami s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami bylo zjištěno, že účinek bimatoprostu/timololu na snížení IOP není horší než účinek dosažený kombinovaným podáváním bimatoprostu (jednou denně) a timololu (dvakrát denně).

Z údajů o očních kapkách s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat IOP než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml bez konzervačních látek u dětí do 18 let nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek

Koncentrace plazmatického bimatoprostu a timololu byly stanoveny ve zkřížené studii porovnávací monoterapie s léčbou očními kapkami s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami u zdravých subjektů. Systémové vstřebávání jednotlivých složek bylo minimální a nebylo ovlivněno současným podáváním v jediném přípravku.

Ve dvou 12měsíčních studiích s očními kapkami s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami, 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-deetylace 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 bimatoprostu ve formě očních kapek s koncentrací 0,3 mg/ml dvakrát denně byla průměrná hodnota $AUC_{0-24hod}$ 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 podávání velmi nízká.

Kumulace bimatoprostu v krvi v čase není známá a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

Timolol

Po očním podávání 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 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek

Studie oční toxicity po opakovaném podávání očních kapek s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5,0 mg/ml s konzervačními látkami 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 podávání, 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 podávání bimatoprostu opicím v koncentracích $\geq 0,03$ % denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní, na dávce závislé, periokulární účinky, charakterizované 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 periokulárním účinkům nebyly pozorovány a mechanismus způsobující periokulární změny není znám.

Timolol

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)

Hydroxid sodný (E 524) a/nebo kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po prvním otevření uchováván nejvýše 28 dní.

Nejsou vyžadovány žádné zvláštní podmínky skladování. Jiná délka a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tři ml roztoku v bílé, neprůhledné 5ml LDPE lahvičce s bílou tryskou Novelia (z HDPE a silikonu), s bílým HDPE víčkem.

Velikosti balení: 1 nebo 3 lahvičky s 3 ml roztoku v krabičce.

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)

64/880/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 1. 2018
Datum prodloužení registrace: 23. 11. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 12. 2023