

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bimatoprost Farmaprojects 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 0,0087 mg.
Jedna lahvička obsahuje 3 ml nebo 9 ml roztoku.

Pomocné látky se známým účinkem: fosfáty.
Jeden ml roztoku obsahuje 0,95 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý roztok
pH 6,8 až 7,8
Osmolalita: 280 až 320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bimatoprostu u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let zatím nebyly stanoveny.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

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

Způsob podání

Pouze oční podání.

Bimatoprost Farmaprojects je sterilní roztok bez obsahu konzervačních přísad.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční

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

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace s obsahem konzervační látky) byl méně často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. pacienti s afakií, pacienti s pseudoafakií s trhlinou zadního pouzdra čočky) proto má být přípravek bimatoprost používán s opatrností. Existují vzácná spontánní hlášení o reaktivaci dřívějších rohovkových infiltrátů nebo očních infekcí následkem léčby bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (formulace s obsahem konzervační látky). Pacienti se závažnými virovými očními infekcemi v anamnéze (jako je *herpes simplex*) nebo uveitidou/iritidou mají bimatoprost používat opatrně.

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

Kůže

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

Respirační

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

Kardiovaskulární

Bimatoprost nebyl studován u pacientů se srdečním blokádu vyššího než prvního stupně nebo nekontrolovaným městnavým srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po použití očních kapek obsahujících roztok bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace s obsahem konzervační látky). Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku mají bimatoprost 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

způsobit redukcí účinku přípravku na snižování nitroočního tlaku. U pacientů používajících bimatoprost s dalšími analogy prostaglandinů musí být sledovány změny nitroočního tlaku.

Bimatoprost nebyl studován u pacientů používajících kontaktních čočky. Před aplikací kapek proto mají být čočky z oka vyjmuty a opět nasazeny 15 minut po aplikaci.

Pacienti s anamnézou hypersenzitivity na stříbro nemají tento přípravek používat, protože aplikované kapky mohou obsahovat stopy stříbra.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

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

Souběžné použití bimatoprostu s jinými antiglaukomatiky než s topickými betablokatory 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

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

Přípravek Bimatoprost Farmaprojects nemá být používán v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

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

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Bimatoprost Farmaprojects má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Podobně jako při jiné léčbě očí, pokud je po nakapání vidění přechodně rozmazané, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud není vidění ostré.

4.8 Nežádoucí účinky

V 3měsíční klinické studii mělo nežádoucí účinky přibližně 29 % pacientů, kteří byli léčeni bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace bez konzervačních látek). Nejčastěji hlášenými

nežádoucími účinky byly hyperemie spojivek (většinou stopová až mírná a nezánětlivá) vyskytující se u 24 % pacientů a svědění oka vyskytující se u 4 % pacientů. V 3měsíční studii ukončilo léčbu v důsledku nežádoucího účinku přibližně 0,7 % pacientů ve skupině, které byl podán bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace bez konzervačních látek).

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

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

Tabulka 1

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně Bimatoprost Farmaprojects, 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 Bimatoprost Farmaprojects a mohou mít za následek defekt zorného pole, kterého si pacient nemusí být vědom. PAP je také spojena s periokulární hyperpigmentací nebo změnou barvy kůže a hypertrichózou. Všechny tyto

změny byly ale označeny za částečně nebo zcela reverzibilní po přerušení léčby nebo po přechodu na jinou léčbu.

Hyperpigmentace duhovky

Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá. Změna pigmentace je způsobena spíše zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech, než zvýšením počtu melanocytů.

Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky pozorovaná při očním podání bimatoprostu nemusí být patrná po několik měsíců či let.

Obvykle se hnědá pigmentace okolo zorničky rozšíří soustředně směrem k okraji duhovky a celá duhovka nebo její části zhnědnou. Zdá se, že léčba nemá vliv na mateřská znaménka, ani pihy na duhovce. Po 12 měsících byla zaznamenána 0,5% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,1 mg/ml. Po stejné době byla incidence tohoto účinku u bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml 1,5 % (viz bod 4.8, tabulka 2) a po 3 letech léčby se nezvýšila.

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

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

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

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

Tabulka 2

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

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

Tabulka 3

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Závratě

<i>Porucha oka</i>	Časté	Eroze rohovky, pálení oka, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, výtok z oka, porucha zraku, ztmavnutí očních řas
	Méně časté	Retinální krvácení, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce očního víčka
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypertenze
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté	Nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo	Periorbitální erytém
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté	Astenie
<i>Vyšetření</i>	Časté	Abnormální jaterní funkce

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek s obsahem fosfátů:

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu F_{2α} (PGF_{2α}), který nepůsobí cestou známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně

napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory dosud nebyly strukturálně identifikovány.

Klinická účinnost

Dvanáctitýdenní (dvojitě maskovaná, randomizovaná, u paralelních skupin) klinická studie porovnávala účinnost a bezpečnost bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace bez konzervační látky) s bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace s konzervační látkou). Bimatoprost 0,3 mg/ml oční kapky, roztok (formulace bez konzervační látky) dosáhl non-inferiorní účinnosti na snížení nitroočního tlaku, která nebyla horší než u bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace s konzervační látkou) pro změnu nitroočního tlaku na horším oku od výchozího stavu u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí. Bimatoprost 0,3 mg/ml (formulace bez konzervační látky) také dosáhl ekvivalentní účinnosti na snížení nitroočního tlaku jako u bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (formulace s konzervační látkou) u průměrného nitroočního tlaku v oku v každém časovém bodě následného sledování v týdnech 2, 6 a 12.

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

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

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

Omezené zkušenosti jsou s použitím u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem, s pseudoexfoliativním a pigmentovým glaukomem a u pacientů s chronickým glaukomem s uzavřeným úhlem s průchodnou iridotomií.

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a k následnému snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) došlo během 1,5 hodiny po aplikaci. 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 systémový distribuční objem je u člověka ustálen na 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Charakteristiky u starších pacientů

U starších pacientů (65 let a více) byla při dávkování bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml dvakrát denně 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. Toto zjištění však není klinicky relevantní vzhledem k tomu, že systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Během používání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální 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 účinku na periokulární změny není znám.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Chlorid sodný
Zředěná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Zlikvidujte 90 dnů po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po dobu 90 dnů při teplotě 25±2 °C. Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván po dobu maximálně 90 dnů při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení se skládá z bílé LDPE lahvičky (5 ml nebo 11 ml) s vícedávkovým HDPE uzávěrem s kapátkem, který zabraňuje zpětné kontaminaci obsahu díky systému silikonového ventilu a filtraci vzduchu vracejícího se do lahvičky a šroubovacího víčka z HDPE garantující neporušenost obalu a krabičky.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 nebo 3 lahvičky s 3 ml roztoku nebo 1 lahvičku 9 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Další informace pro lahvičku obsahující 9 ml roztoku: Na konci 90-ti denní doby použitelnosti léčivého přípravku zůstane v lahvičce zbytek přípravku Bimatoprost Farmaprojects. Nepokoušejte se použít přebytečný léčivý přípravek, který zůstal v lahvičce. Oční kapky nepoužívejte déle než 90 dní po prvním otevření lahvičky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Farmaprojects S.A.U.
Calle Provenca 392
Barcelona 08025
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

64/250/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 12. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 1. 2024