

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LUMIGAN 0,1 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 0,1 mg bimatoprostu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje benzalkonium-chlorid 0,2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Bezbarvý roztok.

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 (postižených 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 přípravku LUMIGAN u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Porucha funkce ledvin a jater

LUMIGAN nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, a měl by proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s předchozím mírným jaterním onemocněním nebo abnormálními hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu nemají oční kapky obsahující bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml nepříznivý účinek na funkci jater alespoň po dobu 24 měsíců.

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.

LUMIGAN 0,1 mg/ml je kontraindikován u pacientů s podezřením na předchozí nežádoucí reakci na benzalkonium-chlorid, která vedla k přerušení léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční

Před zahájením léčby má být pacient informován o možnosti vzniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinu (PAP) a zvýšené pigmentace duhovky, které byly pozorovány během léčby přípravkem LUMIGAN. 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 o koncentraci 0,3 mg/ml byl méně často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. afakičtí pacienti, pseudofakičtí pacienti s trhlinou zadního pouzdra čočky) by proto měl být LUMIGAN používán s opatrností.

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

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

Respirační

LUMIGAN 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, dyspnoe a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Frekvence těchto příznaků není známa. Pacienti s CHOPN, astmatem nebo sníženou respirační funkcí kvůli jiným chorobám mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

Kardiovaskulární

LUMIGAN nebyl studován u pacientů se srdečním blokem více než prvního stupně nebo nekontrolovaným kongestivním srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po použití očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku by měli LUMIGAN 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 LUMIGAN s dalšími analogy prostaglandinu mají být sledovány změny nitroočního tlaku.

LUMIGAN 0,1 mg/ml obsahuje konzervační činidlo benzalkonium-chlorid (200 ppm), který může být absorbován měkkými kontaktními čočkami. Kvůli jeho přítomnosti může také nastat podráždění oka

a odbarvení měkkých kontaktních čoček. Před podáním kapek by proto měly být čočky z oka vyjmuty a opět zavedeny 15 minut po podání.

Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid, běžně používané konzervační činidlo očních přípravků, může způsobovat tečkovitou keratopatii anebo toxickou ulecerózní keratopatii. Protože LUMIGAN 0,1 mg/ml obsahuje 200 ppm benzalkonium-chloridu (což je čtyřnásobek koncentrace v očních kapkách obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml), je třeba jej používat opatrně u pacientů, kteří trpí syndromem suchého oka nebo mají poškozenou rohovku či používají více očních kapek obsahujících BAK (benzalkonium-chlorid). Kromě toho je třeba pacienty, kteří přípravek používají delší dobu, pečlivě sledovat.

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

V klinických studiích byly oční kapky obsahující bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml používány současně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Současné použití přípravku LUMIGAN s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokatory nebylo během přídatné léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek snižování NOT analogy prostaglandinu (např. přípravku LUMIGAN) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo nitrooční 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).

LUMIGAN by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se bimatoprost vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mateřského mléka prokázaly. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku LUMIGAN.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ve 12měsíční klinické studii fáze 3 trpělo nežádoucími účinky asi 38 % pacientů léčených přípravkem LUMIGAN 0,1 mg/ml. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hyperemie spojivek (většinou stopová nebo mírná a nezápálivá povahy), kterou trpělo 29 % pacientů. Asi 4 % pacientů bylo ze studie kvůli nežádoucím účinkům předčasně vyřazeno.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií s přípravkem LUMIGAN 0,1 mg/ml nebo v postmarketingovém období byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byla oční, mírná a žádný z nich nebyl závažný.

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou v každé skupině frekvence seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy
	Není známo	Závratě
Poruchy oka	Velmi časté	Hyperemie spojivek, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	<i>Keratitis punctata</i> , podráždění očí, svědění očí, růst řas, bolest oka, erytém očních víček, svědění očních víček
	Méně časté	Astenopie, rozmazané vidění, poruchy spojivky, spojivkový edém, hyperpigmentace duhovky, madaróza, otok očních víček
	Není známo	Pigmentace víček, makulární edém, suché oko, výtok z oka, oční edém, pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, oční diskomfort, fotofobie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Astma, exacerbace astmatu, exacerbace CHOPN a dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Hyperpigmentace kůže, hypertrichóza
	Méně časté	Suchá kůže, tvrdnutí okrajů víček, svědění
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulárně)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Podráždění v místě aplikace
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy
Cévní poruchy	Není známo	Hypertenze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně přípravku LUMIGAN, 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 LUMIGAN 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 očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml. Po stejné době byla incidence tohoto účinku u očních kapek obsahujících bimatoprost 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 přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml léčeno přes 1 800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze 3 monoterapie a přídatného použití přípravku LUMIGAN 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 nebo mírná a považována za nezávažnou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 %
- 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 jakémukoli nežádoucímu účinku v prvním roce, ve druhém a třetím roce poklesl počet případů přerušení léčby shodně na 3 %.

Další nežádoucí účinky hlášené s přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka zahrnuje také nežádoucí účinky, které se vyskytly u obou sil přípravku, ale s různou frekvencí výskytu. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich nebyl závažný. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Seznam dalších nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě
Poruchy oka	Velmi časté	Svědění očí, růst řas
	Časté	Eroze rohovky, pálení očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, spojivkový edém, pocit cizího tělesa v oku, suché oko, bolesti očí, fotofobie, slzení, výtok z oka, zhoršení zraku, rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas
	Méně časté	Retinální hemoragie, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hirsutismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Abnormální jaterní testy

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty

Velmi vzácně byly u některých pacientů s významně poškozenou rohovkou hlášeny případy korneální kalcifikace spojené s použitím očních kapek obsahujících fosfáty.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

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

Pokud dojde k předávkování, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Jestliže je LUMIGAN náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u potkanů a myší při perorálních dávkách až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m² je nejméně 210krát vyšší než množství přípravku v jedné lahvičce přípravku LUMIGAN 0,1 mg/ml pro 10kg dítě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – antiglaukomatika a miotika – analoga prostaglandinu – bimatoprost, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

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

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), který nepracuje cestou známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány.

Klinická účinnost

Během 12měsíční pivotní studie s přípravkem LUMIGAN 0,1 mg/ml u dospělých se průměrné denní hodnoty NOT měřené během všech návštěv během 12měsíčního období studie nelišily o víc než 1,1 mmHg během dne a nikdy nepřekročily 17,7 mmHg.

LUMIGAN 0,1 mg/ml obsahuje BAK v koncentraci 200 ppm.

S použitím přípravku LUMIGAN 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 přípravku LUMIGAN u dětí ve věku od 0 do méně než 18 let nebyly dosud stanoveny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při očním podávání jedenkrát denně po jedné kapce roztoku bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a následné snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) během 1,5 hodiny po aplikaci. Průměrné hodnoty C_{max} a $AUC_{0-24hod.}$ byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml, respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je distribuován do tělesných tkání střední měrou a systémový objem distribuce u člověka je v rovnovážném stavu 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-deetylacii a glukuronidaci a tvoří se řada různých metabolitů.

Eliminace

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, až 67 % z intravenózní dávky podané 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 průměrná hodnota AUC_{0-24hod} 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 používání 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 při 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 účinku periokulárních změn 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 byly pozorovány aborty, nikoli ale vývojové účinky u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát, respektive 1 700krát vyšší než u člověka. Tyto dávky vedly k systémové expozici nejméně 33krát, respektive 97krát vyšší, než je expozice předpokládaná u 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

Benzalkonium-chlorid
Chlorid sodný
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)
Čištěná voda

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 lahvička z polyethylenu s polystyrenovým uzávěrem se závitěm. Jedna lahvička je naplněna 3 ml roztoku.

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

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/205/003
EU/1/02/205/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. ledna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LUMIGAN 0,3 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Bezbarvý roztok.

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 (postižených 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 přípravku LUMIGAN u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Porucha funkce ledvin a jater

LUMIGAN nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, a měl by proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s předchozím mírným jaterním onemocněním nebo abnormálními hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu nemají oční kapky obsahující bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml nepříznivý účinek na funkci jater alespoň po dobu 24 měsíců.

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.

LUMIGAN 0,3 mg/ml je kontraindikován u pacientů s předchozím podezřením na nežádoucí reakci na benzalkonium-chlorid, které vedlo k ukončení jeho podávání.

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 pigmentace duhovky, které byly pozorovány během léčby přípravkem LUMIGAN. 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 o koncentraci 0,3 mg/ml byl méně často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. afakičtí pacienti, pseudofakičtí pacienti s trhlinou zadního pouzdra čočky) by proto měl být LUMIGAN používán s opatrností.

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

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

Respirační

LUMIGAN 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, dyspnoe a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Frekvence těchto příznaků není známa. Pacienti s CHOPN, astmatem nebo sníženou respirační funkcí kvůli jiným chorobám mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

Kardiovaskulární

LUMIGAN nebyl studován u pacientů se srdečním blokem více než prvního stupně nebo nekontrolovaným kongestivním srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po použití očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku by měli LUMIGAN 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 LUMIGAN s dalšími analogy prostaglandinu by měly být sledovány změny nitroočního tlaku.

Oční kapky obsahující bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml obsahují konzervační činidlo benzalkonium-chlorid, který může být absorbován měkkými kontaktními čočkami. Kvůli jeho

přítomnosti může také nastat podráždění oka a odbarvení měkkých kontaktních čoček. Před podáním kapek by proto měly být čočky z oka vyjmuty a opět zavedeny 15 minut po podání.

Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid, který je běžně používaným konzervačním činidlem očních přípravků, může způsobovat tečkovitou keratopatii anebo toxickou ulcerózní keratopatii. Protože LUMIGAN obsahuje benzalkonium-chlorid, je při jeho častém nebo dlouhodobém používání třeba pečlivě sledovat pacienty, kteří trpí syndromem suchého oka nebo mají poškozenou rohovku.

Byla hlášena bakteriální keratitida spojená s použitím vícedávkových balení topických očních přípravků. 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 zabránili styku hrotu aplikační lahvičky s okem nebo okolními strukturami, aby nedošlo k poranění oka a kontaminaci roztoku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

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

Současné použití přípravku LUMIGAN s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokátorů nebylo během přídatné léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek snižování NOT analogy prostaglandinu (např. přípravku LUMIGAN) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo nitrooční 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).

LUMIGAN by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se bimatoprost vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mateřského mléka prokázaly. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku LUMIGAN.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích bylo přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml léčeno přes 1 800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze 3 monoterapie a přídatného použití přípravku LUMIGAN 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 názvacích nebo mírná a považována za nezávažnou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu 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 jakémukoli nežádoucímu účinku v prvním roce, ve druhém a třetím roce poklesl počet případů přerušení léčby shodně na 3 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií s přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml nebo v postmarketingovém období byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byla oční, mírná a žádný z nich nebyl závažný:

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů: 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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou v každé skupině frekvence seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě
Poruchy oka	Velmi časté	Hyperemie spojivek, svědění očí, růst řas, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	Povrchová <i>keratitis punctata</i> , eroze rohovky, pálení očí, podráždění očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, spojivkový edém, pocit cizího tělesa v oku, suché oko, bolesti očí, fotofobie, slzení, výtok z oka, zhoršení zraku/rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas, erytém očních víček, svědění očních víček
	Méně časté	Retinální hemoragie, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém, edém víček
	Není známo	Oční diskomfort
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Astma, zhoršení astmatu, exacerbace CHOPN a dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pigmentace kůže kolem očí
	Méně časté	Hirsutismus
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulárně)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Abnormální jaterní testy
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně přípravku LUMIGAN, 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 LUMIGAN 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 byl zaznamenána

1,5% incidence pigmentace duhovky při podávání očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (viz bod 4.8) a po 3 letech léčby se nezvýšila.

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty

Velmi vzácně byly u některých pacientů s významně poškozenou rohovkou hlášeny případy korneální kalcifikace spojené s použitím očních kapek obsahujících fosfáty.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

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

Pokud dojde k předávkování, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Jestliže je LUMIGAN náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u potkanů a myší při perorálních dávkách až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m² je nejméně 70krát vyšší než množství přípravku v jedné lahvičce přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml pro 10kg dítě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – antiglaukomatika a miotika – analoga prostaglandinu – bimatoprost, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

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

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu F_{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.

Klinická účinnost

Během 12měsíční monoterapie s přípravkem LUMIGAN 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 mmHg. Průměrné denní hodnoty NOT, 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 přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml bylo, oproti latanoprostu, statisticky největší snížení ranních hodnot NOT (hodnoty od -7,6 do -8,2 mmHg u bimatoprostu oproti -6,0 do -

7,2 mmHg 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 přerušeni léčby z důvodu nežádoucích účinků byly ojedinělé a bez statisticky signifikantního rozdílu.

Ve srovnání s léčbou samotnými betablokátory snížila kombinovaná terapie betablokátozem a přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml ranní (08:00) průměrný nitrooční tlak o $-6,5$ až $-8,1$ mmHg.

S použitím přípravku LUMIGAN 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 přípravku LUMIGAN u dětí ve věku od 0 do méně než 18 let nebyly dosud stanoveny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při očním podávání jedenkrát denně po jedné kapce přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a následné snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) během 1,5 hodiny po aplikaci. Průměrné hodnoty C_{max} a $AUC_{0-24hod.}$ byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml, respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je distribuován do tělesných tkání střední měrou a systémový objem distribuce u člověka je v rovnovážném stavu 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, až 67 % z intravenózní dávky podané 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 přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml dvakrát denně průměrná hodnota $AUC_{0-24hod.}$ 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

používání 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 při 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 účinku periokulárních změn 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 byly pozorovány aborty, nikoli ale vývojové účinky u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát, respektive 1 700krát vyšší než u člověka. Tyto dávky vedly k systémové expozici nejméně 33krát, respektive 97krát vyšší, než je expozice předpokládaná u člověka. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukci gestačního času, fetální smrt a snížení tělesné hmotnosti mláďat $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší než předpokládaná humánní expozice). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly postiženy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Chlorid sodný
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)
Čištěná voda

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 lahvička z polyethylenu s polystyrenovým uzávěrem se závitěm. Jedna lahvička je naplněna 3 ml roztoku.

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

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/205/001
EU/1/02/205/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 20. února 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LUMIGAN 0,3 mg/ml oční kapky, roztok, v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok, v jednodávkovém obalu
Bezbarvý roztok.

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 (postižených očí) jedenkrát denně večer. Dávkování jedenkrát denně nemá být překročeno, protože častější podávání může vést ke snížení účinku na nitrooční tlak.

Pouze k jednorázovému použití, obsah jednodávkového obalu je dostačující k ošetření obou očí. Veškerý nespotřebovaný roztok je zapotřebí bezprostředně po použití zlikvidovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku LUMIGAN u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Porucha funkce ledvin a jater

LUMIGAN nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, a měl by proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s předchozím mírným jaterním onemocněním nebo abnormálními hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu nemají oční kapky obsahující bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) nepříznivý účinek na funkci jater alespoň po dobu 24 měsíců.

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 pigmentace duhovky, které byly pozorovány během léčby přípravkem LUMIGAN. 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 o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) byl méně často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. afakičtí pacienti, pseudofakičtí pacienti s trhlinou zadního pouzdra čočky) by proto měl být LUMIGAN používán s opatrností.

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

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

Respirační

LUMIGAN nebyl studován u pacientů s poškozenými respiračními funkcemi, a měl by být proto u nich používán s opatrností. Ačkoli jsou k dispozici omezené informace u pacientů s astmatem nebo CHOPN v anamnéze, bylo hlášeno zhoršení astmatu, dyspnoe a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Frekvence těchto příznaků není známa. Pacienti s CHOPN, astmatem nebo sníženou respirační funkcí kvůli jiným chorobám mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

Kardiovaskulární

LUMIGAN nebyl studován u pacientů se srdečním blokem více než prvního stupně nebo nekontrolovaným kongestivním srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po použití očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávkové balení). Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku by měli LUMIGAN používat opatrně.

Další informace

Ve studiích s bimatoprestem 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 LUMIGAN s dalšími analogy prostaglandinu by měly být sledovány změny nitroočního tlaku.

Použití přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu nebylo u pacientů používajících kontaktní čočky studováno.

Před podáním kapek by proto měly být čočky z oka vyjmuty a opět zavedeny 15 minut po podání.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

V klinických studiích byl LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) používán současně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Současné použití přípravku LUMIGAN s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokátorů nebylo během přídatné léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek snižování NOT analogy prostaglandinu (např. přípravku LUMIGAN) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo nitrooční 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).

LUMIGAN by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se bimatoprost vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mateřského mléka prokázaly. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku LUMIGAN.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ve tříměsíční klinické studii došlo k rozvoji nežádoucích účinků přibližně u 29 % pacientů léčených přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly hyperemie spojivky (většinou v náznacích nebo mírná a nezápalová povaha), ke které došlo u 24 % pacientů, a svědění očí, které se vyskytlo u 4 % pacientů. Přibližně 0,7 % pacientů ve skupině používající LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu ukončilo účast ve tříměsíční studii kvůli nežádoucí příhodě.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií s přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu nebo v postmarketingovém období byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byla oční, mírná a žádný z nich nebyl závažný:

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů: 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 $\ll 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou v každé skupině frekvence seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy
	Není známo	Závratě
Poruchy oka	Velmi časté	Hyperemie spojivek, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	<i>Keratitis punctata</i> , podráždění očí, pocit cizího tělesa v oku, suché oko, bolest oka, svědění očí, růst řas, erytém očního víčka
	Méně časté	Astenopie, otok spojivek, fotofobie, zvýšené slzení, hyperpigmentace duhovky, rozmazané vidění, svědění očního víčka, otok očního víčka
	Není známo	Výtok z oka, oční diskomfort
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Astma, zhoršení astmatu, exacerbace CHOPN a dyspnoe
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperpigmentace kůže (periokulárně)
	Méně časté	Abnormální růst chloupků
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulárně)
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně projevů a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy
Cévní poruchy	Není známo	Hypertenze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně přípravku LUMIGAN, 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 LUMIGAN 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 několika měsících 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 3 měsících byla zaznamenána 0,3% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání očních kapek obsahujících bimatoprost

o koncentraci 0,3 mg/ml, v jednodávkovém obalu. Po 12 měsících byla zaznamenána 1,5% incidence pigmentace duhovky u očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávkové balení, viz bod 4.8) a po 3 letech léčby se nezvýšila.

V klinických studiích bylo přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) léčeno přes 1 800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze 3 monoterapie a přídatného použití přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi:

- 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 nebo mírná a považována za nezábnětlivou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem výskytu případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 %
- 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 nežádoucímu účinku v prvním roce, ve druhém a třetím roce poklesl počet případů přerušeni léčby shodně na 3 %.

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky pozorované ve dvanáctiměsíční klinické studii s přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení), které byly udávány častěji než u přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml (v jednodávkovém obalu). Většinou se jednalo o účinky oční, mírné až středně závažné a žádný nebyl závažný.

Tabulka 2. Seznam nežádoucíh účinků u přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	Velmi časté	Svědění očí, růst řas
	Časté	Astenopie, otok spojivek, fotofobie, slzení, zvýšená pigmentace duhovky; rozmazané vidění
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Svědění očního víčka

Navíc k nežádoucíh účinkům pozorovaným u přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu uvádí tabulka 3 další nežádoucí účinky pozorované u přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení). Většinou se jednalo o účinky oční, mírné až středně závažné a žádný nebyl závažný.

Tabulka 3. Další nežádoucí účinky u přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě
Poruchy oka	Časté	Eroze rohovky, pálení očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, výtok z oka, poruchy vidění, ztmavnutí očních řas
	Méně časté	Retinální hemoragie, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce očního víčka
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Periorbitální erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Abnormality jaterních testů

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty

Velmi vzácně byly u některých pacientů s významně poškozenou rohovkou hlášeny případy korneální kalcifikace spojené s použitím očních kapek obsahujících fosfáty.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné informace o předávkování u lidí. Předávkování není při podání do oka pravděpodobné.

Pokud dojde k předávkování, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Jestliže je LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: V krátkodobých perorálních studiích u myší a potkanů dávky bimatoprostu až 100 mg/kg/den (podávané sondou) nevedly k žádné toxicitě. Tato dávka je alespoň 22 krát vyšší než dávka celého obsahu balení přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu (30 x 0,4ml jednodávkového obalu; 12 ml) náhodně požitá dítětem o tělesné hmotnosti 10 kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – antiglaukomatika a miotika – analoga prostaglandinu – bimatoprost, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

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

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), který nepracuje cestou známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány.

Klinická účinnost

12 týdnů trvající klinická studie (dvojitě zaslepená, randomizovaná, s paralelními skupinami) srovnávala účinnost a bezpečnost přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu a přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml ve vícedávkovém balení. LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu nevykazoval horší účinnost při snižování NOT než LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) u změny NOT v horším oku oproti vstupnímu stavu u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí. LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu dosahoval stejné účinnosti při snižování NOT jako LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) v průměrném NOT při všech dalších časových bodech po 2, 6 a 12 týdnech.

Během 12měsíční monoterapie s přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) u dospělých je proti timololu hlavní změna v ranní základní hodnotě (08:00) nitroočního tlaku v rozmezí od -7,9 do -8,8 mmHg. Průměrné denní hodnoty NOT, 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 přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) bylo, oproti latanoprostu, statisticky největší snížení ranních hodnot NOT (hodnoty od -7,6 do -8,2 mmHg u bimatoprostu oproti -6,0 do -7,2 mmHg 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 betablokátorem a přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) ranní (08:00) průměrný nitrooční tlak o 6,5 až 8,1 mmHg.

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 přípravku LUMIGAN u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při očním podání jedenkrát denně po jedné kapce přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a následné snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) během 1,5 hodiny po aplikaci. Průměrné hodnoty C_{max} a $AUC_{0-24hod.}$ byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml, respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je distribuován do tělesných tkání střední měrou a systémový objem distribuce u člověka je v rovnovážném stavu 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, až 67 % z intravenózní dávky podané 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 přípravku LUMIGAN 0,3 mg/ml dvakrát denně průměrná hodnota AUC_{0-24hod} 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 používání 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 při 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 účinku periokulárních změn 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 byly pozorovány aborty, nikoli ale vývojové účinky u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát, respektive 1 700krát vyšší než u člověka. Tyto dávky vedly k systémové expozici nejméně 33krát, respektive 97krát vyšší, než je expozice předpokládaná u 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)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Balení s 5 jednodávkovými obaly – 12 měsíců
Balení s 30 jednodávkovými obaly – 18 měsíců
Balení s 90 jednodávkovými obaly – 18 měsíců
Po otevření váčku spotřebujte jednodávkové balení do 30 dnů.

Otevřené jednodávkové balení zlikvidujte bezprostředně po použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Balení s 5 jednodávkovými obaly – Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Balení s 30 jednodávkovými obaly – Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Balení s 90 jednodávkovými obaly – Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné, jednodávkové LDPE obaly s víčkem k ukroucení.

Jeden jednodávkový obal obsahuje 0,4 ml roztoku.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

- krabička obsahující 5 jednodávkových obalů,
- krabička obsahující 30 nebo 90 jednodávkových obalů ve třech, respektive devíti váčcích z hliníkové folie.

Jeden váček obsahuje 10 jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/205/005

EU/1/02/205/006

EU/1/02/205/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. února 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>