

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 bimatoprostum 0,1 mg.

Pomocné látky 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.

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 (očí) jedenkrát denně večer.

Dávkování jedenkrát denně by nemělo 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 nebyla dosud stanovena.

Pacienti s poškozením funkce jater nebo ledvin:

LUMIGAN nebyl studován u pacientů s ledvinovým nebo středně závažným až závažným jaterním poškozením, a měl by proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s předchozím mírným jaterním onemocněním nebo abnormálními hladinami alanin aminotransferázy (ALT), aspartát aminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu, nemá bimatoprost 0,3 mg/ml oční kapky, roztok, 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 pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby LUMIGANEM. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost 0,3 mg/ml byl méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů s rizikovými faktory pro makulární edém (např. afakiční pacienti, pseudofakiční 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 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, dušnosti a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Četnost 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 užití očních kapek obsahující bimatoprost 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku by měli LUMIGAN užívat 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 biomatorpostu 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. Díky 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.

Benzalkonium-chlorid, běžně používané konzervační činidlo oftalmologických přípravků, může způsobovat tečkovitou keratopatii anebo toxickou ulcerativní keratopatii. Protože LUMIGAN 0,1 mg/ml obsahuje 200 ppm benzalkonium-chloridu (což je čtyřnásobek koncentrace v očních kapkách bimatoprost 0,3 mg/ml), je třeba jej používat opatrně u pacientů, kteří trpí pocitů sucha v oku nebo mají poškozenou rohovku či užívají 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 produktů. Tyto nádoby 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

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

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

V klinických studiích byl bimatoprost 0,3 mg/ml, oční kapky, roztok, LUMIGAN používán současně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Současné použití LUMIGANU s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokátry nebylo během přídatné léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek snižování NOT analog prostaglandinu (např. LUMIGANU) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí, pokud zároveň používají další analoga prostaglandinu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Není známo, zda bimatoprost přechází do mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mléka prokázaly. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo ukončení léčby přípravkem LUMIGAN s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčebné terapie pro danou ženu.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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

Během klinických studií s očními kapkami LUMIGAN 0,1 mg/ml, roztok nebo v postmarketingovém období byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich nebyl závažný.

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle frekvence výskytu na velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a v každé skupině četnosti podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

<u>Tělesný orgán nebo skupina orgánů</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Bolesti hlavy
	Není známo	Závratě
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperemie spojivek, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	Tečkovitá keratitida, podráždění očí, svědění očí, nadměrný růst řas, bolest oka, erytém očních víček, svědění očních víček
	Méně časté	Astenopie, rozmazané vidění, poruchy spojivky, spojivkový edém, hyperpigmentace duhovky, madaróza (úplná ztráta řas), otok očních víček
	Není známo	Pigmentace víček, makulární edém, syndrom suchého oka, výtok z oka, oční edém, pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, oční diskomfort, fotofobie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Astma, exacerbace astmatu, exacerbace CHOPN a dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté	Nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Hyperpigmentace kůže, hypertrichóza
	Méně časté	Suchá kůže, tvrdnutí okrajů víček, svědění
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulárně)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Podráždění v místě aplikace
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Hypertenze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně LUMIGANU, 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 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 LUMIGANEM 0,3 mg/ml léčeno přes 1800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze III monoterapie a přídatného použití LUMIGANU 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 %
- hyperémie 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 jakémukoliv nežádoucímu účinku v prvním roce, ve druhém a třetím roce poklesl počet případů přerušeni léčby shodně na 3 %.

Další nežádoucí účinky hlášené s LUMIGANEM 0,3 mg/ml jsou uvedeny v tabulce 2. Tabulka zahrnuje také nežádoucí účinky, které se vyskytly u obou sil přípravku, ale s různou četností výskytu. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich nebyl závažný. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2

<u>Tělesný orgán nebo skupina orgánů (trakt)</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesti hlavy
	Méně časté	Závraťe
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Svědění očí, nadměrný růst řas
	Časté	Eroze rohovky, pálení očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, spojivkový edém, pocit cizího tělesa v oku, suchost očí, bolesti očí, fotofobie, slzení, výtok z očí, zhoršení zraku, rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas
	Méně časté	Krvácení rohovky, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypertenze
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Méně časté	Hirsutismus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté	Astenie
<i>Vyšetření</i>	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 očních kapek LUMIGAN 0,1 mg/ml pro 10 kg dítě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, analoga prostaglandinu, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku, kterým bimatoprost redukuje nitrooční tlak u lidí, je zvýšený odtok nitrooční tekutiny trávčinou 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.

Během 12měsíční pivotní studie očních kapek LUMIGAN 0,1 mg/ml u dospělých se průměrné denní hodnoty IOP 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 oční kapky obsahuje BAK v koncentraci 200 ppm.

S použitím LUMIGANU 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 od 0 do méně než 18 let nebyla dosud stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce LUMIGANU 0,3 mg/ml bimatoprostu 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. Střední C_{max} a AUC₀₋

^{24hod.} hodnoty byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je mírně distribuován do tělesných tkání a systémová hladina je ustálena na 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Biotransformace

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

Eliminace

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, více než 67 % z intravenózní dávky zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % bylo vyloučeno stolicí. Poločas eliminace určený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková clearance krve byla,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 byla střední 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 užívání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty je podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárnímu efektu nebyly pozorovány, mechanismus vlivu na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sérii *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní nebo karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103násobná předpokládaná humánní expozice) fertilitu. V embryo/fetální vývojové studii abortů nebyl ale pozorován vývojový účinek u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát respektive 1700krát vyšší než humánní. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33 respektive 97krát vyšší než množství určené pro člověka. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukci gestačního času, fetální smrt a snížení tělesné hmotnosti mláďat o $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší než předpokládaná humánní expozice). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly postiženy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid

Chlorid sodný

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Monohydrát kyseliny citronové
Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l nebo roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (k udržení 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 závitem. Jedna lahvička je naplněna 3 ml.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 3 ml roztoku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/205/003-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. ledna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2022

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LUMIGAN 0,3 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bimatoprostum 0,3 mg.

Pomocné látky 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.

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 (očí) jedenkrát denně večer.

Dávkování jedenkrát denně by nemělo být překročeno, protože častější podávání může vést ke snížení účinku na nitrooční tlak.

Pediatrická populace:

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

Pacienti s poškozením funkce jater nebo ledvin:

LUMIGAN nebyl studován u pacientů s ledvinovým nebo středně závažným až závažným jaterním poškozením a měl by proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s předchozím mírným jaterním onemocněním nebo abnormálními hladinami alanin aminotransferázy (ALT), aspartát aminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu, nemá bimatoprost 0,3 mg/ml oční kapky, roztok 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 bodu 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 pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby LUMIGANEM. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost 0,3 mg/ml byl méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů s rizikovými faktory pro makulární edém (např. afakiční pacienti, pseudofakiční 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 0,3 mg/ml. Pacienti s anamnézou předchozích závažných virových očních infekcí (jako je herpes simplex) nebo uveitidou/iritidou by měli LUMIGAN užívat 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, dušnosti a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Četnost 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 užití očních kapek obsahující bimatoprost 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku by měli LUMIGAN užívat 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 biomatorpostu denně může snížit účinnost snižování NOT (viz část 4.5). U pacientů užívajících LUMIGAN s dalšími analogy prostaglandinu by měly být sledovány změny nitroočního tlaku.

Oční kapky bimatoprost 0,3 mg/ml obsahují konzervační činidlo benzalkonium-chlorid, který může být absorbován měkkými kontaktními čočkami. Díky 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.

Benzalkonium-chlorid, který je běžně používaným konzervačním činidlem oftalmologických přípravků. V souvislosti s benzalkonium-chloridem byl hlášen výskyt tečkovité keratopatie a/nebo toxické ulcerativní keratopatie. Protože LUMIGAN benzalkonium chlorid obsahuje, je při jeho častém nebo dlouhodobém užívání třeba pečlivě sledovat pacienty, kteří trpí pocity suchého oka nebo mají poškozenou rohovku.

Byla hlášena bakteriální keratitida spojená s použitím vícedávkových balení topických očních produktů. Tyto nádoby 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

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Interakce u lidí nejsou očekávány, jelikož systémová koncentrace bimatoprostu po očním podávání očních kapek obsahujících bimatoprost 0,3 mg/ml je extrémně nízká (méně než 0,2 ng/ml). Bimatoprost je přeměňován 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 LUMIGANU s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokátorů nebylo během přídatné léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek snižování NOT analogů prostaglandinu (např. LUMIGANU) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí, pokud zároveň užívají další analogy prostaglandinu (viz část 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 bimatoprost přechází do mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mléka prokázaly. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo ukončení léčby přípravkem LUMIGAN s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčebné terapie pro danou ženu.

Fertilita

Údaje o vlivů bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

LUMIGAN má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a 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

V klinických studiích bylo očními kapkami LUMIGAN 0,3 mg/ml léčeno přes 1800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze III monoterapie a přídatného použití očních kapek 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 %, hyperémie spojivek (většinou v náznacích nebo mírná a považována za nezávadlivou) 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 jakémukoliv nežádoucímu účinku v prvním roce, ve druhém a třetím roce poklesl počet případů přerušeni léčby shodně na 3 %.

Během klinických studií s očními kapkami LUMIGAN 0,3 mg/ml, roztok nebo v postmarketingovém období byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich nebyl závažný:

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle frekvence výskytu na velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a v každé skupině četnosti podle klesající závažnosti.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně LUMIGANU, 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 bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku 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 očních kapek LUMIGAN 0,3 mg/ml pro 10 kg dítě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, analoga prostaglandinu, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

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

Během 12měsíční monoterapie LUMIGANEM 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 IOP, 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 LUMIGANU 0,3 mg/ml bylo, oproti latanoprostu, bylo statisticky největší snížení ranních hodnot IOP (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. Hyperémie spojivek, růst řas a svědění očí byly statisticky významně častější u bimatoprostu než u latanoprostu, nicméně případy přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byly ojedinělé a bez statisticky významného rozdílu.

Ve srovnání s léčbou samotnými betablokátory, snížila kombinovaná terapie betablokátorem a LUMIGAN 0,3 mg/ml 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 od 0 do méně než 18 let nebyla dosud stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce LUMIGANU 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. Střední C_{max} a $AUC_{0-24hod}$ hodnoty byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je mírně distribuován do tělesných tkání a systémová hladina je ustálena na 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Charakteristika u starších pacientů

U starších pacientů (65 let a více) byla při dávkování LUMIGANU 0,3 mg/ml dvakrát denně střední hodnota $AUC_{0-24hod}$ bimatoprostu 0,0634 ng•hod/ml, což je významně více než 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Nicméně toto zjištění není klinicky relevantní, protože systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Během užívání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty je podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárnímu efektu nebyly pozorovány, mechanismus vlivu na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sérii *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní nebo karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103násobná předpokládaná humánní expozice) fertilitu. V embryo/fetální vývojové studii abortů nebyl ale pozorován vývojový účinek u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát respektive 1700krát vyšší než humánní. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33 respektive 97krát vyšší než množství určené pro člověka. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukci gestačního času, fetální smrt a snížení tělesné hmotnosti mláďat o $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší než předpokládaná humánní expozice). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly postiženy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid

Chlorid sodný

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Monohydrát kyseliny citronové

Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l nebo roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (k udržení pH)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

4 týdny po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá, neprůhledná lahvička z polyethylenu s polystyrenovým uzávěrem se závitem. Jedna lahvička je naplněna 3 ml.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 3 ml roztoku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/205/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8. března 2002/20. února 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://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 bimatoprostum 0,3 mg (bimatoprost).

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 (očí) jedenkrát denně večer.

Dávkování jedenkrát denně by nemělo být překročeno, protože častější podávání může vést ke snížení účinku na nitrooční tlak.

Pouze k jednorázovému použití, obsah jedné nádobky je dostačující k ošetření obou očí. Veškerý nespotebovaný roztok je zapotřebí bezprostředně po použití zlikvidovat.

Pediatrická populace:

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

Pacienti s poškozením funkce jater nebo ledvin:

LUMIGAN nebyl studován u pacientů s ledvinovým nebo středně závažným až závažným jaterním poškozením a měl by proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s předchozím mírným jaterním onemocněním nebo abnormálními hladinami alanin aminotransferázy (ALT), aspartát aminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu, nemá bimatoprost 0,3 mg/ml oční kapky (vícedávkové balení), roztok 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 bodu 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 LUMIGANEM. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) byl méně často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. U pacientů s rizikovými faktory pro makulární edém (např. afakičtí pacienti, pseudofakičtí pacienti s trhlinou zadního pouzdra čočky) 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 0,3 mg/ml (vícedávkové balení). Pacienti s anamnézou předchozích závažných virových očních infekcí (jako je herpes simplex) nebo uveitidou/iritidou by měli LUMIGAN užívat 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, dušnosti a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období. Četnost 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 užití očních kapek obsahující bimatoprost 0,3 mg/ml (vícedávkové balení). Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku by měli LUMIGAN užívat 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 biomatorpostu denně může snížit účinnost snižování NOT. U pacientů užívajících 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

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Interakce u lidí nejsou očekávány, jelikož systémová koncentrace bimatoprostu po očním podávání očních kapek obsahujících bimatoprost 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) je extrémně nízká (méně než

0,2 ng/ml). Bimatoprost je přeměňován 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 LUMIGANU s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokátory nebylo během přídatné léčby glaukomu hodnoceno.

Účinek snižování NOT analogů prostaglandinu (např. LUMIGANU) může být nižší u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí, pokud zároveň užívají další analogy prostaglandinu (viz část 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 bimatoprost přechází do mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mléka prokázaly. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo přerušení léčby přípravkem LUMIGAN s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčebné terapie pro danou ženu.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

LUMIGAN má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a 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

Ve tříměsíční klinické studii došlo k rozvoji nežádoucích účinků přibližně u 29 % pacientů léčených přípravkem LUMIGAN 0,3 mg/ml v jednodávkovém obalu. Nejčastěji udávanými nežádoucími reakcemi byla hyperemie spojivky (většinou v náznacích nebo mírná a nezápálivá povahy), 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.

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

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky rozdělené podle frekvence výskytu na velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a v každé skupině četnosti podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

<u>Orgánový systém</u>	<u>Frekvence</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Bolesti hlavy
	Není známo	Závratě
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperemie spojivek, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	Časté	Povrchová tečkovitá keratitida, podráždění očí, pocit cizího tělesa v oku, suchost očí, bolesti očí, 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	Sekrece z oka, oční diskomfort
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Astma, zhoršení astmatu, exacerbace CHOPN a dušnost
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Hyperpigmentace kůže (okolo očí)
	Méně časté	Abnormální růst chloupků
	Není známo	Změna barvy kůže (periokulárně)
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně projevů a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Hypertenze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně LUMIGANU, 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 3 měsících byla zaznamenána 0,3% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml, v jednodávkovém obalu. Po 12 měsících byla zaznamenána 1,5% incidence pigmentace duhovky u bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml (vícedávkové balení, viz bod 4.8) a po 3 letech léčby se nezvýšila.

V klinických studiích bylo očními kapkami LUMIGAN 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) léčeno přes 1 800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze III monoterapie a přídatného použití očních kapek 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 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 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 přípravku 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

Orgánový systém	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesti hlavy
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Svědění očí, růst řas
	Časté	Astenopie, otok spojivek, fotofobie, slzení, zvýšená pigmentace duhovky; rozmazané vidění
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Svědění očního víčka

Navíc k nežádoucím 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

Orgánový systém	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Závratě
<i>Poruchy oka</i>	Časté	Eroze rohovky, pálení očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, výtok z oka, poruchy vidění, ztmavnutí očních řas
	Méně časté	Krvácení do sítnice, 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	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 myši 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 jednorázová nádobka; 12 ml) náhodně požitá dítětem o tělesné hmotnosti 10 kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, analoga prostaglandinu, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku, kterým bimatoprost redukuje nitrooční tlak u lidí, je zvýšený odtok nitrooční tekutiny trávčinou 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 oční 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 LUMIGANEM 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 IOP, 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 LUMIGANU 0,3 mg/ml (vícedávkové balení) bylo, oproti latanoprostu, bylo statisticky největší snížení ranních hodnot IOP (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. Hyperémie 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 betablokátor a 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 od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez akumulace během doby podávání. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce LUMIGANU 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. Střední C_{max} a $AUC_{0-24hod}$ hodnoty byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je mírně distribuován do tělesných tkání a systémová hladina je ustálena na 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Charakteristika u starších pacientů

U starších pacientů (65 let a více) byla při dávkování LUMIGANU 0,3 mg/ml dvakrát denně střední 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 užívání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty je podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárnímu efektu nebyly pozorovány, mechanismus vlivu na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sérii *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní nebo karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103násobná předpokládaná humánní expozice) fertilitu. V embryo/fetální vývojové studii abortů nebyl ale pozorován vývojový účinek u myši ani potkanů při dávkách, které byly nejméně 860krát respektive 1700krát vyšší než humánní. Tyto dávky byly výsledně při systémovém podávání nejméně 33 respektive 97krát vyšší než množství určené pro člověka. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita redukci gestačního času, fetální smrt a snížení tělesné hmotnosti mláďat o $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší než předpokládaná humánní expozice). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly postiženy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l nebo roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (k udržení pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Balení s 5 jednodávkovými nádobkami – 12 měsíců
Balení s 30 jednodávkovými nádobkami – 18 měsíců
Balení s 90 jednodávkovými nádobkami – 18 měsíců
Po otevření sáčku spotřebujte jednodávkové nádobky do 30 dnů.

Otevřenou jednodávkovou nádobku zlikvidujte bezprostředně po použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Balení s 5 jednodávkovými nádobkami – Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Balení s 30 jednodávkovými nádobkami – Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Balení s 90 jednodávkovými nádobkami – Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné, jednodávkové LDPE nádobky s víčkem k ukroucení.

Jedna jednodávková nádobka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Dostupné jsou následující velikosti balení:
krabičky obsahující 5 jednodávkových nádobek,
krabička obsahující 30 nebo 90 jednodávkových nádobek ve třech, respektive devíti sáčcích z hliníkové folie.
Jeden sáček obsahuje 10 jednorázových nádobek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/205/005-007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8. března 2002/20. února 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2022

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