

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Bimatoprost/timolol Olikla 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu a 5 mg timololu (vo forme 6,83 mg timolólium-hydrogen-maleátu).

Jedna kvapka obsahuje približne 9,6 mikrogramov bimatoprostu a 160 mikrogramov timololu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číry, bezfarebný až žltkastý roztok, prakticky bez prítomnosti pevných častíc.

pH: 7,0 – 7,6

Osmolalita: 260 – 310 mOsmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo vnútroočnou hypertenziou, ktorí nedostatočne reagujú na liečbu lokálnymi betablokátormi alebo analógmi prostaglandínu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Odporúčaná dávka pre dospelých (vrátane starších)*

Odporúčaná dávka je jedna kvapka lieku Bimatoprost/timolol Olikla do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne buď ráno alebo večer. Dávka sa má podávať každý deň v rovnakom čase.

Z existujúcich údajov pre bimatoprost/timolol v literatúre vyplýva, že večerná dávka dokáže účinnejšie znižovať VOT ako raňajšia dávka. Pri voľbe raňajšieho alebo večerného dávkovania však treba zohľadniť pravdepodobnosť dodržiavania liečby (pozri časť 5.1).

Ak sa vynechá jedna dávka, liečba musí pokračovať ďalšou plánovanou dávkou. Dávkovanie jedenkrát denne do postihnutého oka (očí) sa nemá prekročiť.

##### *Porucha funkcie obličiek alebo pečene*

Bimatoprost/timolol sa neskúšal u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Preto sa má u týchto pacientov používať so zvýšenou opatrnosťou.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bimatoprostu/timololu u detí vo veku od 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, každý z nich sa musí podať s časovým odstupom najmenej 5 minút.

Systémová absorpcia klesá, ak sa používa nazolakrimálna oklúzia alebo pri zatvorení očných viečok na 2 minúty. Môže to spôsobiť pokles systémových vedľajších účinkov a nárast lokálnej aktivity.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reakčná choroba dýchacích ciest vrátane prieduškovej astmy alebo prieduškovej astmy v anamnéze, ťažká chronická obštrukčná choroba pľúc.
- Sínusová bradykardia, syndróm chorého uzla (*sick sinus syndrome*), sinoatriálna blokáda, atrioventrikulárny blok druhého alebo tretieho stupňa, nekontrolovaný kardiostimulátorom. Zjavné zlyhanie srdca, kardiogénny šok.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Tak ako ostatné lokálne aplikované očné lieky, aj liečivá tohto lieku (bimatoprost/timolol) sa môžu vstrebávať systémovo. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie systémovej absorpcie jednotlivých liečiv. Vzhľadom na betaadrenergnú zložku timolol, môžu sa vyskytnúť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pľúcnych a iných nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickej aplikácii oftalmických liekov je nižší ako v prípade systémového podávania. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

### Poruchy srdca

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. ischemická choroba srdca, Prinzmetalova angína pectoris a srdcové zlyhanie) a s liečbou hypotenzie betablokátormi je potrebné vykonať kritické hodnotenie a posúdiť možnú liečbu inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa majú sledovať prejavy zhoršenia stavu týchto ochorení a nežiaducich reakcií. Vzhľadom na negatívne účinky na čas srdcovej kondukcie sa betablokátory majú podávať len s opatnosťou pacientom trpiacim prvým stupňom srdcovej blokády.

### Poruchy ciev

Pacienti so závažnou poruchou/ochoreniami periférneho obehu (napr. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení s opatnosťou.

### Poruchy dýchacej sústavy

Po podaní niektorých oftalmických betablokátorov boli hlásené dýchacie reakcie vrátane úmrtia spôsobeného bronchospazmom u pacientov s astmou.

Bimatoprost/timolol Olikla sa má používať s opatnosťou u pacientov s ľahkou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a iba v prípade, ak potenciálny prínos liečby preváži potenciálne riziko.

### Poruchy endokrinného systému

Beta-adrenergné blokátory sa majú podávať s opatnosťou pacientom so spontánnou hypoglykémiou alebo pacientom s nestabilnou formou diabetu, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Betablokátory môžu maskovať prejavy hypertyreoidizmu.

### Ochorenie rohovky

Očné betablokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochorením rohovky majú byť liečení s opatrnosťou.

### Iné betablokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej betablokády môžu byť zosilnené, ak je timolol podaný pacientom, ktorí už užívajú systémový betablokátor. Reakciu týchto pacientov je potrebné veľmi dôkladne sledovať. Použitie dvoch topických betaadrenergických blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Anafylaktické reakcie

Počas používania betablokátorov môžu pacienti s atopiou alebo ťažkou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze výraznejšie reagovať pri opakovanom vystavení týmto alergénom a nemusia reagovať na zvyčajnú dávku adrenalínu používanú na liečenie anafylaktických reakcií.

### Odlúčenie cievovky

Odlúčenie cievovky bolo pozorované pri podávaní liečby na supresiu komorovej vody (napr. timolol, acetazolamid) po filtračnej procedúre.

### Chirurgická anestézia

Očné betablokátory môžu blokovať účinky systémových betaagonistov, napr. adrenalínu. Anestéziológ má byť informovaný, ak pacient používa timolol.

### Účinky na pečeň

U pacientov s ľahkým ochorením funkcie pečene v anamnéze alebo s abnormálnymi hodnotami alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo východiskovej hodnoty bilirubínu, nemal bimatoprost žiadne nežiaduce účinky na funkciu pečene počas 24 mesiacov. Nie sú známe žiadne nežiaduce účinky timololu vo forme očných kvapiek na funkciu pečene.

### Účinky na oči

Pred začiatkom liečby má byť pacient informovaný o možnom raste mihalníc, stmavnutí kože na viečkach alebo okolo očí a zvýšenej hnejšej pigmentácii dúhovky. Tieto javy sa pozorovali v priebehu liečby bimatoprostom a bimatoprostom/timololom. Zvýšená pigmentácia dúhovky bude pravdepodobne trvalá a môže viesť k rozdielnemu vzhľadu očí, pokiaľ bolo liečené iba jedno z nich. Po ukončení liečby bimatoprostom/timololom môže byť pigmentácia dúhovky trvalá. Po 12 mesiacoch liečby bimatoprostom/timololom bola incidencia pigmentácie dúhovky 0,2 %. Po 12 mesiacoch liečby iba bimatoprostovými očnými kvapkami bola incidencia 1,5 % a nasledujúce 3 roky sa nezvýšila. Zmenu pigmentácie spôsobuje zvýšený obsah melanínu v melanocytoch, a nie zvýšenie počtu melanocytov. Dlhodobé účinky zvýšenej pigmentácie dúhovky nie sú známe. Zmeny farby dúhovky pri očnom podávaní bimatoprostu nemusia byť pozorované počas niekoľkých mesiacov až rokov. Zdá sa, že névy ani škvrny dúhovky nie sú ovplyvnené liečbou. Pigmentácia tkaniva okolo očnice je podľa hlásení reverzibilná u niektorých pacientov.

Makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému bol hlásený počas liečby bimatoprostom/timololom. Bimatoprost/timolol Olikla sa preto má používať s opatrnosťou u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s trhlinou zadného puzdra šošovky alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre makulárny edém (napr. vnútroočný chirurgický zákrok, oklúzia žily sietnice, zápalové očné ochorenie a diabetická retinopatia).

Bimatoprost/timolol Olikla sa má používať s opatrnosťou u pacientov s aktívnym vnútroočným zápalom (napr. uveitídou), pretože zápal sa môže exacerbovať.

### Koža

Existuje možnosť rastu chĺpkov v oblasti, kde roztok bimatoprostu/timololu opakovane prichádza do kontaktu s povrchom kože. Bimatoprost/timolol Olikla je preto dôležité aplikovať podľa návodu a zabrániť jeho stekaniu na líce alebo iné oblasti kože.

#### Pomocné látky

Konzervačná látka v lieku Bimatoprost/timolol Olikla, benzalkónium-chlorid, môže spôsobiť podráždenie oka. Pred aplikáciou lieku sa musia vybrať z oka kontaktné šošovky a znovu nasadiť najskôr 15 minút po podaní. Je známe, že benzalkónium-chlorid mení farbu mäkkých kontaktných šošoviek. Preto nesmie prísť do styku s mäkkými kontaktnými šošovkami.

Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceróznú keratopatiu. Preto sa u pacientov so syndrómom suchého oka alebo s ohrozením rohovky pri častejšom alebo predĺženom používaní lieku Bimatoprost/timolol Olikla požadujú častejšie kontroly.

#### Iné stavy

Bimatoprost/timolol sa neskúšal u pacientov s očnými zápalovými stavmi, neovaskularizáciou, zápalmi, glaukómom so zavretým uhlom, kongenitálnym glaukómom a glaukómom s úzkym uhlom.

V štúdiách s bimatoprostom 0,3 mg/l u pacientov s glaukómom alebo vysokým vnútroočným tlakom sa preukázalo, že častejšia expozícia oka viac ako 1 dávke bimatoprostu denne môže znížiť účinok spočívajúci v znižovaní VOT. Pacienti používajúci Bimatoprost/timolol Olikla s inými analógmi prostaglandínu musia byť monitorovaní, či u nich nedochádza k zmene vnútroočného tlaku.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie fixnej kombinácie bimatoprostu/timololu.

Existuje potenciál dodatočných účinkov, ktoré vedú k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii, keď sa roztok oftalmických betablokátorov podáva súbežne s perorálnymi blokátormi kalciového kanála, guanetidínom, betaadrenergnými blokátormi, parasympatomimetikami, antiarytmikami (vrátane amiodarónu) a digitalizovými glykozidmi.

Zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená srdcová frekvencia, depresia) bola hlásená počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timolol.

Mydriáza v dôsledku súbežného podávania oftalmických betablokátorov a adrenalínu (epinefrín) bola hlásená len príležitostne.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fixnej kombinácie bimatoprostu/timololu u gravidných žien. Bimatoprost/timolol Olikla nemá byť používaný počas gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne nutné. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

#### *Bimatoprost*

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku bimatoprostu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých maternotoxických dávkach (pozri časť 5.3).

#### *Timolol*

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformatívne účinky, ale preukázali riziko oneskorenia vnútromaternicového rastu v prípade, že sa betablokátory podávajú perorálne. Okrem toho boli u novorodenca pozorované prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardie, hypotenzie, ťažkosti s dýchaním a hypoglykémie), keď sa betablokátory podávali až do pôrodu. Ak sa podáva Bimatoprost/timolol Olikla až do pôrodu, musí byť novorodenec v prvých dňoch života starostlivo monitorovaný. Štúdie s timololom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri dávkach značne vyšších ako dávky, ktoré by sa použili v klinickej praxi (pozri časť 5.3).

## Dojčenie

### *Timolol*

Betablokátory sa vylučujú do ľudského mlieka. V liečebných dávkach timololu vo forme očných kvapiek je však málo pravdepodobné, že sa budú v ľudskom mlieku vyskytovať v dostatočnom množstve, aby vyvolali klinické príznaky betablokády u novorodenca. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

### *Bimatoprost*

Nie je známe, či sa bimatoprost vylučuje do ľudského mlieka, ale vylučuje sa do mlieka potkanov. Bimatoprost/timolol Olikla by nemal byť podávaný dojčiacim ženám.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch bimatoprostu/timololu na fertilitu u človeka.

## **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Bimatoprost/timolol Olikla má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Ak, rovnako ako po inej očnej liečbe, vznikne po podaní prechodné rozmazané videnie, pacient má pred vedením motorového vozidla alebo obsluhou strojov počkať, kým sa zrak nevyjasní.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### *Zhrnutie bezpečnostného profilu*

Nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách s použitím lieku bimatoprost/timolol boli obmedzené na skôr hlásené reakcie na niektoré z jednotlivých liečiv bimatoprost a timolol. V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce účinky špecifické pre bimatoprost/timolol.

Väčšina nežiaducich účinkov hlásených v klinických štúdiách s použitím lieku bimatoprost/timolol sa týkala očí, boli iba mierne a žiadne neboli vážne. Na základe 12-mesačných klinických údajov bola najčastejším hláseným nežiaducim účinkom konjunktívna hyperémia (väčšinou v náznakoch alebo mierna a považovaná za nezápalovú) zhruba u 26 % pacientov, ktorá viedla k prerušeniu liečby u 1,5 % pacientov.

### *Zoznam nežiaducich účinkov*

V tabuľke 1 sa uvádzajú nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené počas klinických štúdií s bimatoprostom/timololom (v rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti) alebo po uvedení lieku na trh.

Uvedená frekvencia možných nežiaducich účinkov je definovaná podľa nasledujúcej konvencie.

|                 |                                              |
|-----------------|----------------------------------------------|
| Veľmi časté     | $\geq 1/10$                                  |
| Časté           | $\geq 1/100$ až $< 1/10$                     |
| Menej časté     | $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$                 |
| Zriedkavé       | $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$             |
| Veľmi zriedkavé | $< 1/10\,000$                                |
| Neznáme         | frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov |

**Tabuľka 1**

| <b>Trieda orgánových systémov</b> | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduci účinok</b>                                                                                    |
|-----------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy imunitného systému</i> | Neznáme           | hypersenzitívne reakcie vrátane prejavov alebo príznakov alergickej dermatitídy, angioedému, očnej alergie |
| <i>Psychické poruchy</i>          | Neznáme           | nespavosť <sup>2</sup> , nočné mory <sup>2</sup>                                                           |
| <i>Poruchy nervového systému</i>  | Časté             | bolesť hlavy                                                                                               |

|                                                        |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Neznáme     | porucha chuti <sup>2</sup> , závraty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Poruchy oka</i>                                     | Veľmi časté | hyperémia spojoviek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                        | Časté       | bodkovitá keratitída, erózia rohovky <sup>2</sup> , podráždenie spojovky <sup>1</sup> , pálenie očí, svrbenie oka, páľčivá bolesť očí <sup>2</sup> , pocit cudzieho telesa, suchosť oka, erytém viečok, bolesť oka, fotofóbia, výtok z oka, zrakové poruchy <sup>2</sup> , svrbenie viečok, zhoršenie zrakovej ostrosti <sup>2</sup> , blefaritída <sup>2</sup> , edém viečok, podráždenie oka, zvýšené slzenie, rast mihalníc                                                          |
|                                                        | Menej časté | iritída <sup>2</sup> , spojovkový edém <sup>2</sup> , bolesť viečok <sup>2</sup> , abnormálny pocit v oku <sup>1</sup> , astenopia, trichiáza <sup>2</sup> , hyperpigmentácia dúhovky <sup>2</sup> , periorbitálne zmeny a zmeny na viečku spojené s atrofiou periorbitálneho tukového tkaniva a stenčením kože, čo spôsobuje prehĺbenie záhybu očného viečka, pokles očného viečka, lagoftalmus a retrakcia viečok <sup>2</sup> , zmena sfarbenia mihalníc (stmavnutie) <sup>1</sup> . |
|                                                        | Neznáme     | cystoidný makulárny edém <sup>2</sup> , opuch oka, rozmazané videnie <sup>2</sup> , očný diskomfort                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>               | Neznáme     | bradykardia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Poruchy ciev</i>                                    | Neznáme     | hypertenzia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | Časté       | rinitída <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        | Menej časté | dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                        | Neznáme     | bronchospazmus (prevažne u pacientov s už existujúcou bronchospastickou chorobou) <sup>2</sup> , astma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>               | Časté       | pigmentácia viečok <sup>2</sup> , hirsutizmus <sup>2</sup> , hyperpigmentácia kože (v okolí očí).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                        | Neznáme     | alopécia, zmena farby kože (v okolí očí)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>      | Neznáme     | únava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

<sup>1</sup> nežiaduce reakcie pozorované len pri jednodávkovej forme bimatoprost/timololu<sup>2</sup> nežiaduce reakcie pozorované len pri viacdávkovej forme bimatoprost/timololu

Rovnako ako iné topicky aplikované oftalmické lieky i bimatoprost/timolol sa absorbuje do systémového obehu. Absorpcia timololu môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky ako v prípade systémových betablokátorov. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickej aplikácii oftalmických liekov je nižší, ako v prípade systémového podávania. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Dodatočné nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri niektorom z liečiv (bimatoprost alebo timolol) a môžu sa potenciálne vyskytnúť i pri lieku bimatoprost/timolol, sú uvedené v tabuľke 2:

**Tabuľka 2**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                 | <b>Nežiaduce účinky</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                                 | systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>                               | hypoglykémia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Psychické poruchy</i>                                          | depresia <sup>1</sup> , strata pamäte <sup>1</sup> , halucinácie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                  | synkopa <sup>1</sup> , cerebrovaskulárna príhoda <sup>1</sup> , zvýšené prejavy a príznaky ťažkej myasténie gravis <sup>1</sup> , parestézia <sup>1</sup> , mozgová ischémia <sup>1</sup>                                                                                       |
| <i>Poruchy oka</i>                                                | znížená citlivosť rohovky <sup>1</sup> , diplopia <sup>1</sup> , ptóza <sup>1</sup> , odlúčenie cievy po filtračnej chirurgii (pozri časť 4.4) <sup>1</sup> , keratitída <sup>1</sup> , blefarospazmus <sup>2</sup> , sietnicové krvácanie <sup>2</sup> , uveitída <sup>2</sup> |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>                          | atrioventrikulárna blokáda <sup>1</sup> , zástava srdca <sup>1</sup> , arytmia <sup>1</sup> , zlyhávanie srdca <sup>1</sup> , kongestívne zlyhávanie srdca <sup>1</sup> , bolesť na hrudi <sup>1</sup> , palpitácie <sup>1</sup> , edém <sup>1</sup>                            |
| <i>Poruchy ciev</i>                                               | hypotenzia <sup>1</sup> , Raynaudov fenomén <sup>1</sup> , studené ruky a nohy <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                     |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>            | exacerbácia astmy <sup>2</sup> , exacerbácia CHOCHP <sup>2</sup> , kašeľ <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                           |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>                        | nauzea <sup>1,2</sup> , hnačka <sup>1</sup> , dyspepsia <sup>1</sup> , sucho v ústach <sup>1</sup> , bolesť brucha <sup>1</sup> , vracanie <sup>1</sup>                                                                                                                         |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                          | psoriaticformná vyrážka <sup>1</sup> alebo exacerbácia psoriázy <sup>1</sup> , kožná vyrážka <sup>1</sup>                                                                                                                                                                       |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | myalgia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>                   | sexuálna dysfunkcia <sup>1</sup> , znížené libido <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                 | asténia <sup>1,2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>                           | abnormálne testy funkcie pečene <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>1</sup> nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe timololom

<sup>2</sup> nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe bimatoprostom

#### Nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Nie je pravdepodobné, aby došlo k lokálnemu predávkovaniu liekom Bimatoprost/timolol Olikla alebo aby vznikla súvislosť s toxicitou.

#### Bimatoprost

Ak sa Bimatoprost/timolol Olikla náhodne požíje, môžu byť užitočné nasledujúce informácie: počas dvojtyždňových štúdií u potkanov a myší dávky bimatoprostu až do 100 mg/kg/deň nespôsobili žiadnu toxicitu. Táto dávka vyjadrená v mg/m<sup>2</sup> je najmenej 70-krát vyššia ako množstvo lieku v jednej fľaške Bimatoprost/timolol Olikla pre 10 kg dieťa.

### Timolol

Príznaky systémového predávkovania timololom zahŕňajú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, bolesť hlavy, závraty, dýchavičnosť a zástava srdca. Štúdia pacientov s renálnym zlyhaním preukázala, že timolol sa nedialyzoval ľahko.

V prípade predávkovania musí byť liečba symptomatická a podporná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká – antiglaukomatiká a miotiká, betablokátory, timolol, kombinácie, ATC kód: S01ED51

#### Mechanizmus účinku

Bimatoprost/timolol Olikla obsahuje dve liečivé látky: bimatoprost a timolol. Tieto dve zložky redukujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) doplnkovým mechanizmom účinku a tieto kombinované účinky vedú k ďalšej redukcii VOT v porovnaní s individuálnym podávaním jednej z týchto zložiek. Bimatoprost/timolol Olikla začína pôsobiť veľmi rýchlo.

Bimatoprost je silné liečivo znižujúce očný tlak. Je to syntetický prostamid, štrukturálne blízky prostaglandínu  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), ktorý neúčinkuje cestou žiadnych známych prostaglandínových receptorov. Bimatoprost selektívne napodobňuje účinok novoobjavených biosyntetizovaných substancií nazývaných prostamidy. Avšak prostamidové receptory neboli ešte doteraz štrukturálne identifikované. Mechanizmom účinku, ktorým bimatoprost redukuje vnútroočný tlak u človeka, je zvýšený odtok vnútroočnej tekutiny trabekulárnou trámčinou a zvýšený odtok uveosklerálnou cestou.

Timolol je  $\beta_1$  a  $\beta_2$  neselektívny blokátor adrenergných receptorov, ktorý neprejavuje významnú vlastnú sympatomimetickú, priamu myokardiálne-depresantnú alebo lokálne anestetickú (stabilizačnú pre membrány) činnosť. Timolol znižuje VOT redukciou tvorby vnútroočnej tekutiny. Presný mechanizmus účinku nie je jasne stanovený, ale pravdepodobné je potlačenie zvýšenej syntézy cyklickej AMP spôsobenej endogénnou betaadrenergnou stimuláciou.

#### Klinická účinnosť

Účinok lieku bimatoprost/timolol na zníženie VOT nie je horší ako účinok dosiahnutý kombinovanou liečbou bimatoprostom (raz denne) a timololom (dva razy denne).

Z údajov o lieku bimatoprost/timolol v existujúcej literatúre vyplýva, že večerná dávka dokáže účinnejšie znižovať VOT ako raňajšia dávka. Pri voľbe raňajšieho alebo večerného dávkovania však treba zohľadniť pravdepodobnosť dodržiavania liečby.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku bimatoprost/timolol u detí vo veku od 0 až 18 rokov neboli stanovené.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Liek bimatoprost/timolol

Koncentrácie plazmatického bimatoprostu a timololu boli stanovené v krížovej štúdii porovnávajúcej monoterapeutickú liečbu s liečbou kombináciou bimatoprost/timolol u zdravých subjektov. Systémové vstrebávanie jednotlivých zložiek bolo minimálne a neovplyvnilo spoločné podávanie v jednom prípravku.

V dvoch 12-mesačných štúdiách, kde sa meralo systémové vstrebávanie, sa nepozorovalo žiadne hromadenie niektorej z jednotlivých zložiek.

### Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* veľmi dobre penetruje cez ľudskú rohovku a skléru. Po očnom podaní je systémová expozícia bimatoprostu veľmi nízka bez akumulácie v priebehu doby podávania. Pri podávaní jedenkrát denne po jednej kvapke 0,03 % bimatoprostu do oboch očí po dobu dvoch týždňov sa dosahuje maximálna koncentrácia v krvi v priebehu 10 minút po podaní a následné zníženie na najnižšiu detekovateľnú hodnotu (0,025 ng/ml) v priebehu 1,5 hodiny po aplikácii. Priemerné  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24hod}$  hodnoty boli 7. a 14. deň porovnateľné, približne 0,08 ng/ml respektíve 0,09 ng•hod/ml, čo ukazuje, že rovnovážny stav koncentrácie sa dosiahol v priebehu prvého týždňa očného podávania.

Bimatoprost je mierne distribuovaný do telesných tkanív a systémový distribučný objem bol v rovnovážnom stave 0,67 l/kg. V ľudskej krvi zostáva bimatoprost predovšetkým v plazme. Väzba bimatoprostu na plazmatické bielkoviny je približne 88 %.

Len čo sa po očnom podaní dosiahne systémová cirkulácia, je bimatoprost hlavnou cirkulujúcou časťou v krvi. Bimatoprost podlieha oxidácii, N-deetylácii a glukoronidácii a vytvára rôzne druhy metabolitov.

Bimatoprost je primárne eliminovaný obličkami, viac ako 67 % z intravenózne dávky podanej zdravým dobrovoľníkom sa vylúčilo močom, 25 % sa vylúčilo stolicou. Polčas eliminácie určený po intravenóznom podaní bol približne 45 minút. Celkový klírens v krvi bol 1,5 l/hod/kg.

### Charakteristiky u starších pacientov

U starších pacientov (65 rokov alebo starší) pri dávkovaní dvakrát denne bola priemerná hodnota  $AUC_{0-24hod}$  0,0634 ng•hod/ml bimatoprostu, čo je signifikantne viac ako 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospelých osôb. Avšak toto zistenie nie je klinicky relevantné, pretože systémová expozícia starších i mladších osôb je pri očnom podávaní veľmi nízka. Kumulácia bimatoprostu v krvi v priebehu doby používania nie je známa a bezpečnostný profil pre starších i mladých pacientov je podobný.

### Timolol

Po očnom podávaní 0,5 % roztoku očných kvapiek ľudom podrobujúcim sa operácii katarakty bola maximálna koncentrácia timololu 898 ng/ml v očnej komorovej tekutine jednu hodinu po podaní. Časť dávky sa vstrebáva systémovo, kde sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni. Polčas timololu v plazme je cca 4 až 6 hodín. Timolol sa čiastočne metabolizuje v pečeni atimolol a jeho metabolity sa vylučujú obličkami. Timolol sa neviazá vo veľkom rozsahu na plazmu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Liek Bimatoprost/timolol

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní lieku bimatoprost/timolol neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Profil očnej a systémovej bezpečnosti jednotlivých zložiek je už pevne stanovený.

### Bimatoprost

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách na hlodavcoch pri systémovej expozícii 33- až 97-krát vyššej, než sa dosahuje u človeka po očnom podaní, sa vyvíjali druhovo špecifické aborty.

Očné podávanie bimatoprostu opiciam v koncentrácii  $\geq 0,03$  % denne po dobu jedného roka spôsobilo zvýšenie pigmentácie dúhovky a reverzibilný na dávke závislý periokulárny efekt charakterizovaný prominujúcou hornou a/alebo dolnou ryhou a rozšírením palpebrálnej štrbiny. Zdá sa, že zvýšenie pigmentácie dúhovky je spôsobené zvýšenou stimuláciou produkcie melanínu v melanocytoch a nie zvýšením počtu melanocytov. Žiadne funkčné ani mikroskopické zmeny vo vzťahu k periokulárnemu efektu neboli pozorované, mechanizmus účinku vzniku periokulárnych zmien nie je známy.

### Timolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

benzalkónium-chlorid, roztok  
chlorid sodný  
hydrogenfosforečnan disodný, bezvodý  
kyselina citrónová, monohydrát  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky  
Použite do 4 týždňov po prvom otvorení.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biela LDPE fľaška s LDPE kvapkadlom a HDPE uzáverom. Jedna fľaška má objem 3 ml, čo zodpovedá približne 94 kvapkám roztoku.

Veľkosť balenia 1 alebo 3 fľašky.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Olikla s.r.o., náměstí Smiřických 42, Kostelec nad Černými lesy, 281 63, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0007/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2022

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. júna 2025

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2025