

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bimatoprostu/timololu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Halucinace:

Je známo, že oční betablokátory (jako například timolol) mohou v některých případech způsobit systémové nežádoucí účinky.

Z databáze EudraVigilance bylo pro oční přípravky obsahující timolol získáno celkem 56 případů, z toho 5 u kombinace bimatoprost/timolol, ve kterých došlo ke vzniku různých „poruch vnímání“, jako jsou: halucinace; derealizace; sluchová halucinace; zraková halucinace. Je potvrzeno, že ve více než polovině případů byly oční kapky obsahující timolol jediným podezřelým lékem, ačkoli mohly přispět i další rizikové faktory, jako je vyšší věk, základní onemocnění nebo současně podávané léky.

V publikaci: *Nanda T, Rasool N, Callahan AB, Stamper RL, Odel JG. Ophthalmic Timolol Hallucinations: A Case Series and Review of the Literature. J Glaucoma. 2017;26(9):E214-e216*, byly v souvislosti s očním timolol obsahujícím (monokomponentním) přípravkem hlášeny čtyři přesvědčivé případy halucinace, všechny u starších pacientů s koexistující patologií CNS. Ve všech čtyřech případech bylo hlášeno vymizení nežádoucích účinků po vysazení přípravku a jejich opětovný výskyt po znovuzahájení používání přípravku (pozitivní de-challenge i re-challenge).

Z toho vyplývá, že existují důkazy, které naznačují, že oční podání timololu může být spojeno s halucinacemi buď prostřednictvím systémových účinků nebo pronikáním timololu do CNS. Toto riziko se může s vyšším věkem zvyšovat. Pro rozvoj halucinací po podání očních kapek obsahujících timolol se psychiatrická anamnéza jeví spíše jako rizikový faktor než faktor zkreslující.

Na základě tohoto závěru se doporučuje doplnit do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku „halucinace“ s frekvencí výskytu „není známo“.

Prohloubení záhybu očního víčka:

Tato nežádoucí reakce přípravku je s největší pravděpodobností spojen s léčivou látkou bimatoprost a nikoli s konzervační látkou.

Na základě tohoto závěru se doporučuje odstranit poznámku v bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku, která spojuje nežádoucí účinek „prohloubení záhybu očního víčka“ pouze s přípravky obsahujícími konzervační látky.

S ohledem na údaje předložené v hodnocené zprávě PSUR považuje výbor PRAC změny informací o léčivých přípravcích obsahujících timolol za odůvodněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bimatoprostu/timololu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících bimatoprost/timolol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky registrace.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán ke třídě orgánových systémů Psychiatrické poruchy s frekvencí výskytu není známo:

Halucinace*

***nežádoucí reakce pozorované u monoterapie timololu**

Následující nežádoucí účinek má být upraven následovně:

Prohloubení záhybu očního víčka[±]

1) nežádoucí účinky pozorované pouze u [přípravek obsahující konzervační látky]

(odstranění poznámky spojující prohloubení záhybu očního víčka pouze s přípravky, které obsahují konzervační látky)

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, u kterých není známa frekvence výskytu

Halucinace