

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bimaroz Duo, 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu i 5 mg tymololu (w postaci 6,8 mg tymololu maleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego.

pH roztworu 6,5 do 7,8; osmolalność 260 do 320 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których nie następuje dostateczna reakcja na stosowane miejscowo leki blokujące receptory beta-adrenergiczne lub analogi prostaglandyn.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym osób w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego Bimaroz Duo do zmienionego chorobowo oka (oczu) raz na dobę, wkraplana rano lub wieczorem.

Istniejące dane literaturowe dotyczące bimatoprostu z tymololem wskazują, że podawanie wieczorem może być bardziej skuteczne w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże należy zwrócić uwagę na prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń, gdy rozpatruje się dawkowanie poranne lub wieczorne (patrz punkt 5.1).

W razie pominięcia dawki leczenie należy kontynuować, podając kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia. Dawka nie powinna przekraczać jednej kropli na dobę do zmienionego chorobowo oka (oczu).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Bimatoprost z tymololem nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Z tego powodu, w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność podczas ich stosowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bimaroz Duo u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Jeśli konieczne jest stosowanie więcej niż jednego okulistycznego produktu leczniczego działającego miejscowo, każdy z nich należy podawać w co najmniej 5-minutowym odstępie. Zastosowanie uciśnięcia dróg łzowych lub zamknięcia powiek na 2 minuty powoduje zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego. Może to doprowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia działania miejscowego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reaktywna choroba dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, blok zatokowo-przedsionkowy niekontrolowany przez rozrusznik serca, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego, objawowa niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak inne okulistyczne produkty lecznicze stosowane miejscowo, substancje czynne (bimatoprost i tymolol) znajdujące się w produkcie leczniczym Bimaroz Duo mogą być wchłaniane ogólnoustrojowo. Nie zaobserwowano nasilenia wchłaniania ogólnoustrojowego poszczególnych substancji czynnych. Z powodu obecności składnika beta-adrenergicznego, tymololu, mogą wystąpić te same typy działań niepożądanych ze strony układu krążenia, oddechowego i innych, jak obserwowane w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku podawania ogólnoustrojowego. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

Należy poddać krytycznej ocenie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. choroba niedokrwienna serca, dusznica Prinzmetal'a i niewydolność serca) i leczenie nadciśnienia tętniczego za pomocą beta-adrenolityków oraz należy rozważyć terapię innymi substancjami czynnymi. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować w celu wykrycia pogorszenia tych chorób, oraz działań niepożądanych.

Leki beta-adrenolityczne należy podawać tylko z zachowaniem ostrożności u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na ich negatywny wpływ na czas przewodzenia.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tzn. ciężkie postaci choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia oddechowe

Po podaniu niektórych okulistycznych produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki zgłaszano reakcje oddechowe, w tym zgon z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą.

Produkt leczniczy Bimaroz Duo należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia endokrynologiczne

Leki beta-adrenolityczne należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów podatnych na spontaniczną hipoglikemię lub pacjentów z cukrzycą chwiejną, gdyż beta-adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Okulistyczne beta-adrenolityki mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami rogówki.

Inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane skutki ogólnoustrojowej blokady receptorów beta mogą się nasilić w przypadku podawania tymololu pacjentom już otrzymującym układowy beta-adrenolityk. Należy uważnie obserwować reakcję tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania dwóch leków beta-adrenolitycznych działających miejscowo (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków, pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów mogą reagować silniej podczas powtarzającej się ekspozycji na takie alergenów oraz może nie nastąpić reakcja na zwykłą dawkę adrenaliny stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki

Odnotowano przypadki odwarstwienia naczyniówki w związku z zastosowaniem leczenia ograniczającego wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid), po procedurze filtracji.

Znieczulenie chirurgiczne

Okulistyczne produkty lecznicze zawierające beta-adrenolityki mogą blokować układowe działanie β -agonistyczne np. adrenaliny. Należy poinformować anestezjologa, gdy pacjent otrzymuje tymolol.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby o łagodnym nasileniu lub wyjściowo nieprawidłowymi wartościami aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) bilirubiny, w ciągu 24 miesięcy nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu na czynność wątroby. Nie są znane żadne działania niepożądane podawanego do oka tymololu na czynność wątroby.

Zaburzenia oka

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poinformować o możliwości periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP) oraz wzmożenia pigmentacji brązowej tęczówki, gdyż obserwowano takie objawy podczas leczenia bimatoprestem i bimatoprestem/tymololem. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do zaburzonego pola widzenia oraz różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy leczone jest tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania bimatoprostu z tymololem zgłaszano przypadki obrzęku płamki, w tym torbielowatego obrzęku płamki. Dlatego produkt leczniczy Bimaroz Duo należy stosować ostrożnie u pacjentów z bezsoczewkowością, pacjentów z bezsoczewkowością rzekomą z rozdarcie tyłnej części torebki soczewki lub u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. zabiegi chirurgiczne wewnątrz gałki ocznej, niedrożność naczyń krwionośnych siatkówki, choroba zapalna oczu i retinopatia cukrzycowa).

Produkt leczniczy Bimaroz Duo należy stosować ostrożnie u pacjentów z aktywnym zapaleniem śródgałkowym (np. zapaleniem błony naczyniowej), ponieważ może dojść do nasilenia stanu zapalnego.

Skóra

Istnieje możliwość wystąpienia porostu włosów na obszarach, w których produkt leczniczy Bimaroz Duo wielokrotnie wchodzi w kontakt ze skórą. Z tego względu ważne jest, aby podawać produkt leczniczy Bimaroz Duo zgodnie z instrukcją i unikać jego przedostawania się na policzki lub inne obszary skóry.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera 0,05 mg chlorku benzalkoniowego w każdym ml.

Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie.

Przed zakropieniem, soczewki kontaktowe należy wyjąć i można je ponownie założyć dopiero po upływie co najmniej 15 minut. Należy unikać kontaktu kropli z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Chlorek benzalkoniowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Pozostałe stany

Produkt leczniczy Bimaroz Duo nie został przebadany u pacjentów ze stanami zapalnymi oka, jaskrą neowaskularną, jaskrą z zamkniętym kątem, jaskrą wrodzoną lub jaskrą z wąskim kątem.

W badaniach dotyczących bimatoprostu w dawce 0,3 mg/ml u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na więcej niż jedną dawkę bimatoprostu na dobę może zmniejszyć efekt obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Pacjenci stosujący produkt leczniczy Bimaroz Duo z innymi analogami prostaglandyn powinni być monitorowani pod względem zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji właściwych dla ustalonego połączenia bimatoprostu z tymololem.

Istnieje ryzyko działania addytywnego, prowadzącego do niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii, podczas stosowania roztworu do oczu zawierającego beta-adrenolityki jednocześnie z doustnymi blokerami kanału wapniowego, guanetydyną, lekami beta-adrenolitycznymi, parasympatykomimetykami, lekami antyarytmicznymi (w tym amiodaronem) oraz glikozydami naparstnicy.

Podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) oraz tymololem zgłaszano addytywną ogólnoustrojową blokadę receptorów beta (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja).

Sporadycznie zgłaszano rozszerzenie źrenic wynikające z jednoczesnego stosowania okulistycznych produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki oraz adrenaliny (epinefryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania ustalonego połączenia bimatoprostu/tymololu u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Bimaroz Duo nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Bimatoprost

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie leku. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad wrodzonych, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrz macicy przy podawaniu beta-adrenolityków drogą doustną. Ponadto u noworodków zaobserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia oddechow e i hipoglikemię), gdy beta-adrenolityki były podawane do chwili porodu. Jeśli produkt leczniczy Bimaroz Duo jest stosowany do momentu porodu, noworodka należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie pierwszych dni życia. Badania na zwierzętach dotyczące

stosowania tymololu wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w dawkach znacznie wyższych niż planowane do stosowania w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Tymolol

Beta-adrenolityki przenikają do mleka kobiecego. Jednakże, jest mało prawdopodobne, aby tymolol w postaci kropli do oczu w dawkach terapeutycznych znajdował się w mleku kobiecym w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych blokady receptorów beta u niemowląt. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Bimatoprost

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka kobiecego, jednak przenika do mleka karmiących samic szczerów. Nie należy stosować produktu leczniczego Bimaroz Duo u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie istnieją dane dotyczące wpływu bimatoprostu z tymololem na płodność człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bimaroz Duo wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu leku wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać do momentu poprawy widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Produkt leczniczy Bimaroz Duo

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z użyciem bimatoprostu z tymololem były ograniczone do wcześniej zgłaszanych dla pojedynczych substancji czynnych: bimatoprostu i tymololu. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych specyficznych dla bimatoprostu z tymololem.

Większość działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych przy użyciu bimatoprostu z tymololem dotyczyła oka i miała łagodne nasilenie; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych. Na podstawie 12-miesięcznych danych klinicznych, najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądany było przekrwienie spojówek (przeważnie śladowe do łagodnego i uważane za przekrwienie o charakterze niezapalnym), występujące u około 26% pacjentów i prowadzące do odstawienia leku u 1,5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych z użyciem bimatoprostu z tymololem (w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem) lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości, w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe alergicznego zapalenia skóry, obrzęk naczyń ruchomy, alergia oczu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Częstość nieznana	bezsenna, koszmary senne
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	ból głowy, zawroty głowy
	Częstość nieznana	zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka</i>	Bardzo często	przekrwienie spojówek, periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn
	Często	punkcikowe zapalenie rogówki, nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, podrażnienie spojówek, świąd oka, kłujący ból w oku, uczucie obecności ciała obcego, suchość oka, rumień powieki, ból oka, światłowstręt, wydzielina z oka, zaburzenia widzenia, świąd powieki, pogorszenie ostrości widzenia, zapalenie powiek, obrzęk powiek, podrażnienie oka, zwiększone łzawienie, nadmierny porost rzęs
	Niezbyt często	zapalenie tęczówki, obrzęk spojówek, ból powiek, anormalne uczucie w oku, osłabienie wzroku, nieprawidłowy porost rzęs, wzmożenie pigmentacji tęczówki, retrakcja powieki, przebarwienie rzęs (ściemnienie)
	Częstość nieznana	torbielowaty obrzęk płamki, obrzęk oka, niewyraźne widzenie, dyskomfort w oku
<i>Zaburzenia serca</i>	Częstość nieznana	bradykardia
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	nieżyt nosa
	Niezbyt często	duszność
	Częstość nieznana	skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej obecną chorobą bronchospastyczną), astma
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	pigmentacja skóry powiek, nadmierne owłosienie, nadmierna pigmentacja skóry (wokół oczu)
	Częstość nieznana	Łysienie, przebarwienie skóry (wokół oka).
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Częstość nieznana	zmęczenie

Podobnie jak inne okulistyczne leki stosowane miejscowo, produkt leczniczy Bimaro Duo (bimatoprost z tymololem) jest wchłaniany do krążenia ustrojowego. Wchłanianie tymololu może powodować działania niepożądane podobne do tych jakie są obserwowane podczas stosowania beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano podczas stosowania jednej z substancji czynnych (bimatoprostu lub tymololu) i mogą wystąpić także podczas stosowania bimatoprostu z tymololem wymieniono poniżej w Tabeli 2:

Tabela 2

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Uogólnione reakcje alergiczne, w tym anafilaksja ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia ¹
Zaburzenia psychiczne	Depresja ¹ , utrata pamięci ¹ , halucynacja ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie ¹ , udar naczyniowy mózgu ¹ , pogorszenie objawów przedmiotowych i podmiotowych <i>myasthenia gravis</i> ¹ , parestezja ¹ , niedokrwienie mózgu ¹
Zaburzenia oka	Zmniejszenie wrażliwości rogówki ¹ , diplopia ¹ , opadanie powiek ¹ , odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracyjnym (patrz punkt 4.4) ¹ , zapalenie rogówki ¹ , blefarospazm ² , wylew krwi do siatkówki ² , zapalenie błony naczyniowej ²
Zaburzenia serca	Blok przedsionkowo-komorowy ¹ , zatrzymanie akcji serca ¹ , arytmia ¹ , niewydolność serca ¹ , zastoinowa niewydolność serca ¹ , ból w klatce piersiowej ¹ , kołatanie serca ¹ , obrzęk ¹
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze ¹ , nadciśnienie tętnicze ² , objaw Raynauada ¹ , zimne dłonie i stopy ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaostrzenie astmy ² , zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc ² , kaszel ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ^{1,2} , biegunka ¹ , dyspepsja ¹ , suchość w jamie ustnej ¹ , ból brzucha ¹ , wymioty ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka łuszczycopodobna ¹ lub zaostrzenie łuszczycy ¹ , wysypka skórna ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe ¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia seksualne ¹ , zmniejszenie libido ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie ^{1,2} .
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ²

¹ działania niepożądane zaobserwowane dla tymololu

² działania niepożądane obserwowane podczas monoterapii bimatoprostem

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)

Analogi prostaglandyn, w tym produkt leczniczy LUMIGAN, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołoooczodołowe, które mogą prowadzić do pogłębienia bruzdy powieki, ptozy, zapadnięcia oczu, retrakcji powieki, inwolucji wywołanej dermatochalazą i uwidocznienia dolnej części twardówki. Zmiany są zwykle łagodne, mogą wystąpić już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym LUMIGAN i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również związana z okołoooczodołową hiperpigmentacją lub przebarwieniem skóry oraz hipertrichozą. Odnotowano, że wszystkie zmiany są częściowo lub całkowicie odwracalne po przerwaniu leczenia lub przejściu na

leczenie alternatywne.

Hiperpigmentacja tęczówki

Wzmożona pigmentacja tęczówki najczęściej ma charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, a silniejsza pigmentacja obejmuje całą tęczówkę albo niektóre jej części. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór wynosiła 0,5%. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8, Tabela 2) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kropli do oczu zawierających fosforany

Zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany u niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wystąpienia miejscowego przedawkowania lub działania toksycznego bimatoprostu z tymololem jest mało prawdopodobne.

Bimatoprost

W razie przypadkowego spożycia bimatoprostu/tymololu mogą być przydatne następujące informacje: w dwutygodniowych badaniach na szczurach i myszach przy doustnym podawaniu, dawki bimatoprostu do 100 mg/kg mc./dobę nie działały toksycznie. Dawka ta wyrażona jako mg/m² pc. jest co najmniej 70-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce bimatoprostu z tymololem, przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg.

Tymolol

Objawy ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu obejmują: bradykardię, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy, duszność i zatrzymanie akcji serca. Badanie pacjentów wykazało, że tymolol nie ulega łatwo dializie.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty oftalmologiczne – leki β -adrenolityczne;
kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Bimaroz Duo składa się z dwóch substancji czynnych: bimatoprostu i maleinianu tymololu. Te dwa składniki obniżają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w wyniku komplementarnych mechanizmów działania, a ich skojarzone działanie prowadzi do dodatkowego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z każdym z tych leków osobno. Produkt leczniczy Bimaroz Duo charakteryzuje się szybkim początkiem działania.

Bimatoprost jest silnie działającą substancją czynną obniżającą ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), który nie działa poprzez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wykazuje niektóre spośród działań niedawno odkrytych substancji otrzymywanych poprzez biosyntezę, zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów. Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasilaniu odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Tymolol jest środkiem nioselektywnie blokującym receptory adrenergiczne β_1 i β_2 , który nie wykazuje znaczącej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania depresyjnego na kurczliwość mięśnia sercowego ani działania miejscowo znieczulającego (stabilizującego błony). Tymolol obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej oka. Dokładny mechanizm działania nie jest jednoznacznie określony, ale prawdopodobne jest hamowanie nasilonej syntezy cyklicznego AMP wywoływanej przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

Działanie kliniczne

Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego Bimaroz Duo nie ustępuje wynikom uzyskiwanym przy leczeniu wspomagającym bimatoprostem (raz na dobę) i tymololem (dwa razy na dobę).

Istniejące dane literaturowe dotyczące bimatoprostu z tymololem wskazują, że podawanie produktu leczniczego wieczorem może być bardziej skuteczne w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże należy zwrócić uwagę na prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń, gdy rozpatruje się dawkowanie poranne lub wieczorne.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bimatoprostu/tymololu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Bimaroz Duo

Stężenia bimatoprostu i tymololu w osoczu krwi zostały ustalone w badaniu skrzyżowanym porównującym schematy monoterapii z podawaniem bimatoprostu/tymololu u osób zdrowych. Wchłanianie ogólnoustrojowe poszczególnych składników leku było bardzo małe i nie było zmienione pod wpływem jednoczesnego podawania w postaci pojedynczego preparatu.

W dwóch 12-miesięcznych badaniach, w których mierzono wchłanianie ogólnoustrojowe, nie zaobserwowano kumulowania się żadnego ze poszczególnych składników leku.

Bimatoprost

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez kumulacji w czasie. Po stosowaniu raz na dobę jednej kropli 0,03% roztworu bimatoprostu do obu oczu przez okres dwóch tygodni, stężenia leku we krwi osiągały wartość szczytową w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnego progu wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24godz}$ były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około

0,08 ng/ml i 0,09 ng•godz./ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia leku osiągnano w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Bimatoprost jest umiarkowanie dystrybuowany w tkankach, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji w stanie równowagi u ludzi wynosi 0,67 l/kg. W ludzkiej krwi bimatoprost znajduje się głównie w osoczu. Wiązanie bimatoprostu z białkami osocza wynosi około 88%.

Po podaniu do oka i dotarciu do krążenia ustrojowego bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost następnie podlega oksydacji, N-deetylacji i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Bimatoprost jest eliminowany głównie poprzez przesączanie nerkowe. Prawie 67% dawki dożylniej podanej zdrowym ochotnikom było wydalane w moczu, a 25% dawki - z kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut; całkowity klirens krwi wynosił 1,5 l/godz./kg mc.

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podawaniu bimatoprostu dwa razy na dobę średnia wartość $AUC_{0-24\text{godz}}$ 0,0634 ng•godz./ml u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng•godz./ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż ekspozycja ogólnoustrojowa zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i młodych, pozostawała bardzo niska po podaniu do oka. Nie występowała kumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u młodych pacjentów.

Tymolol

Po podaniu do oka 0,5% roztworu kropli do oczu u osób poddawanych zabiegowi chirurgicznego usunięcia zaćmy szczytowe stężenie tymololu wynosiło 898 ng/ml w cieczy wodnistej oka jedną godzinę po podaniu. Część dawki jest wchłaniana ogólnoustrojowo i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Okres półtrwania tymololu w osoczu krwi wynosi około 4-6 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany przez wątrobę; tymolol i jego metabolity są usuwane przez nerki. Tymolol nie wiąże się silnie z osoczem krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy Bimaroz Duo

Badania toksyczności dla oka po wielokrotnym podaniu bimatoprostu/tymololu nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Profil bezpieczeństwa poszczególnych składników leku dla oczu, oraz bezpieczeństwa ogólnoustrojowego jest dobrze określony.

Bimatoprost

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na gryzoniach wykazały swoiste dla danego gatunku poronienia przy poziomach narażenia ogólnoustrojowego 33 do 97 razy wyższych od tych, które osiągnęły się u ludzi po podaniu do worka spojówkowego.

Podawanie małpom przez okres 1 roku bimatoprostu do worka spojówkowego w stężeniu $\geq 0,03\%$ powodowało wzmoczenie pigmentacji tęczówki i zależne od dawki, odwracalne działanie na tkanki wokół oka, charakteryzujące się wyraźną górną i (lub) dolną bruzdą i poszerzeniem szpary powiekowej. Wzmoczenie pigmentacji tęczówki wydaje się być spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano czynnościowych lub mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany w tkankach wokół oka nie jest znany.

Tymolol

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego

działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Disodu wodorofosforan siedmiowodny
Sodu chlorek
Benzalkoniowy chlorek
Kwas solny stężony lub sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z LDPE z ciemnoniebieską zakrętką z HDPE i białym kroplomierzem z LDPE, w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- pudełka tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki po 3 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24801

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.12.2022