

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bimatoprost + Timolol Genetic, 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna kropla zawiera ok. 8,34 mikrograma bimatoprostu i 0,19 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 0,14 mg tymololu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 0,96 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór, w pojemniku jednodawkowym.

Klarowny i bezbarwny roztwór, praktycznie wolny od widocznych cząstek (pH 6,80-7,80, osmolalność 250-330 mOsmol/kg).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowane miejscowo beta-adrenolityki 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 Bimatoprost + Timolol Genetic do zmienionego chorobowo oka (oczu) wkraplana raz na dobę rano lub wieczorem. Należy ją podawać codziennie o tej samej porze dnia.

Dostępne dane literaturowe dotyczące bimatoprostu/tymololu (postać wielodawkowa) wskazują, że podawanie wieczorem może być skuteczniejsze w zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże przy rozważaniu stosowania produktu rano lub wieczorem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta przepisanego schematu stosowania (patrz punkt 5.1).

Pojemnik jednodawkowy przeznaczony jest do jednorazowego użycia; jeden pojemnik wystarcza do leczenia obu oczu. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć natychmiast po użyciu.

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/tymolol nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Z tego powodu w tej grupie pacjentów należy stosować go ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bimatoprostu/tymololu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania do oczu.

Jeśli konieczne jest stosowanie więcej niż jednego okulistycznego środka leczniczego działającego miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

Zastosowanie okluzji przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe leku. Może to prowadzić do zmniejszenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności miejscowego działania leku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak inne okulistyczne produkty lecznicze stosowane miejscowo substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego Bimatoprost + Timolol Genetic (bimatoprost i tymolol) mogą być wchłaniane ogólnoustrojowo. Nie zaobserwowano nasilenia wchłaniania ustrojowego poszczególnych substancji czynnych podczas stosowania bimatoprostu/tymololu w postaci wielodawkowej. Z powodu obecności składnika blokującego receptory beta-adrenergiczne, tymololu, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego oraz inne, podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie leku, patrz punkt 4.2.

Ostrzeżenia dotyczące zaburzeń serca

Pacjentów z chorobami układu krążenia (na przykład chorobą wieńcową, dławicą Prinzmetala czy niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem tętniczym leczonych beta-adrenolitykami należy poddać krytycznej ocenie i rozważyć leczenie z użyciem innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu krążenia należy obserwować w kierunku objawów nasilenia tych chorób oraz działań niepożądanych.

Ze względu na działanie dromotropowe ujemne beta-adrenolityków należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgony w wyniku skurczu oskrzeli, u pacjentów z astmą, po podaniu niektórych beta-adrenolityków okulistycznych.

U pacjentów z łagodną/umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), Bimatoprost + Timolol Genetic należy stosować ostrożnie i tylko, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia endokrynologiczne

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

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Beta-adrenolityki okulistyczne mogą wywoływać suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

Inne beta- adrenolityki

W przypadku podania tymololu pacjentom już przyjmującym ogólnoustrojowy beta-adrenolityk może dojść do nasilenia wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta. Należy dokładnie obserwować odpowiedź u tych pacjentów. Stosowanie dwóch miejscowych blokerów receptorów beta-adrenergicznych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów może nastąpić bardziej intensywna reakcja na powtarzającą się ekspozycję na takie alergenów i brak odpowiedzi klinicznej na zwykłą dawkę adrenaliny stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki oka

Obserwowano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka w związku z podaniem roztworów wodnych leków supresyjnych (np. tymololu lub acetazolamidu) po zabiegach filtracji.

Znieczulenie do operacji

Okulistyczne produkty lecznicze blokujące receptory beta mogą znosić działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Jeśli pacjent przyjmuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Ostrzeżenia dotyczące 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.

Ostrzeżenia dotyczące oczu

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości nadmiernego wzrostu rzęs i hiperpigmentacji skóry wokół oczodołów, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia produktem leczniczym zawierającym bimatoprost /tymolol w postaci jednodawkowej. Podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego bimatoprost /tymolol w postaci wielodawkowej także zaobserwowano wzmożenie brązowej pigmentacji tęczówki. Wzmożona

pigmentacja rogówki ma najprawdopodobniej trwały charakter i może prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy leczone jest tylko jedno oko. Po odstawieniu produktu leczniczego zawierającego bimatoprost/tymolol w postaci wielodawkowej, pigmentacja tęczówki może pozostać. Po 12 miesiącach leczenia produktem leczniczym zawierającym bimatoprost i tymolol (postać wielodawkowa) częstość występowania zmian pigmentacji tęczówki wynosiła 0,2%. Częstość po 12 miesiącach leczenia samym bimatopretem w postaci kropli do oczu wynosiła 1,5% i nie uległa zwiększeniu w ciągu 3 lat leczenia. Ta 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. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Zgłaszano, że pigmentacja tkanek okołoooczodołowych jest u niektórych pacjentów odwracalna.

Podczas stosowania kropli do oczu zawierających bimatoprost/tymolol (w postaci wielodawkowej) zgłaszano przypadki obrzęku płamki, w tym torbielowatego obrzęku płamki. Dlatego Bimatoprost + Timolol Genetic należy ostrożnie stosować u pacjentów z bezsoczewkowością, pacjentów z pseudofakią i rozrwaną tylną torebką soczewki oraz u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zapalna choroba oka lub retinopatia cukrzycowa).

Bimatoprost + Timolol Genetic należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnym zapaleniem wewnątrzgałkowym (np. z zapaleniem błony naczyniowej) z uwagi na ryzyko zaostrzenia stanu zapalnego.

Ostrzeżenia dotyczące skóry

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu roztworu kropli do oczu zawierających bimatoprost/tymolol ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu Bimatoprost + Timolol Genetic zgodnie z instrukcją i nie dopuszczanie do wyciekania z oka na policzki czy inny obszar skóry.

Inne stany

Bimatoprost/tymolol nie został przebadany u pacjentów ze stanami zapalnymi oka, z jaskrą neowaskularną, jaskrą zamkniętego kąta, jaskrą wrodzoną lub jaskrą z wąskim kątem.

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/l pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad 1 dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Pacjentów stosujących Bimatoprost + Timolol Genetic razem z innymi analogami prostaglandyn należy obserwować celem wykrycia zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących specyficznych interakcji z produktem zawierającym bimatoprost z tymololem.

Istnieje ryzyko działania synergistycznego prowadzącego do niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas stosowania okulistycznych beta-adrenolityków w skojarzeniu z doustnymi blokerami kanału wapniowego, guanetydyną, beta-adrenolitykami, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, parasympatykolitykami, lekami antyarytmicznymi (w tym amiodaronem) i glikozydami naparstnicy.

Podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem obserwowano nasiloną ogólnoustrojową blokadę receptorów beta (np. zwolnienie akcji serca, depresję).

Opisywano sporadyczne przypadki poszerzenia źrenic wynikające ze skojarzonego stosowania okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania bimatoprostu/tymololu u kobiet w okresie ciąży. Nie należy stosować produktu leczniczego Bimatoprost + Timolol Genetic w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

Bimatoprost

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących działania leku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród po podaniu samicom toksycznych dawek leku (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, zaburzenia oddechowe i hipoglikemię), gdy beta-adrenolityki były podawane do chwili porodu. Jeśli Bimatoprost + Timolol Genetic jest stosowany przed porodem, noworodka należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie pierwszych dni życia. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania tymololu wykazały szkodliwy wpływ na rozród w dawkach znacznie wyższych niż stosowane w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Tymolol

Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tymolol przyjmowany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych blokady receptorów beta u dziecka. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

Bimatoprost

Nie wiadomo czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego, jednak przenika do mleka karmiących samic szczurów. Bimatoprost + Timolol Genetic nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu bimatoprostu/tymololu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bimatoprost/tymolol wywiera nieistotny 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

Bimatoprost/tymolol krople do oczu, roztwór w postaci jednodawkowej

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej były ograniczone do działań niepożądanych zgłaszanych wcześniej dla bimatoprostu/tymololu w postaci wielodawkowej lub monoterapii substancjami czynnymi — bimatoprestem lub tymololem. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych specyficznych dla bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej.

Większość działań niepożądanych zgłoszonych po zastosowaniu bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej dotyczyła oka i miała łagodne nasilenie; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych. Na podstawie 12-tygodniowego badania z użyciem bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej stosowanego raz na dobę stwierdzono, że najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanim bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej było przekrwienie spojówek (przeważnie śladowe do łagodnego i uważane za przekrwienie o charakterze niezapalnym), występujące u około 21% pacjentów i prowadzące do odstawienia leku u 1,4% pacjentów.

Tabela działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych obejmujących wszystkie postacie bimatoprostu/tymololu (wielodawkowe i jednodawkowe), (w każdej grupie częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem) lub po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej jest określona za pomocą następującej konwencji:

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

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, w tym podmiotowe lub przedmiotowe objawy alergicznego zapalenia skóry, obrzęk naczyńioruchowy, objawy alergiczne dotyczące oka
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Nieznana	Bezsennosć ² , koszmary senne ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
	Nieznana	Zaburzenia smaku ² , zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Bardzo często	Przekrwienie spojówek
	Często	Punktowate zapalenie rogówki, nadżerka rogówki ² , uczucie pieczenia w oku ² , podrażnienie spojówek ¹ , świąd oka, kłujący ból w oku ² , uczucie obecności ciała obcego, suchość oka, rumień powieki, ból oka, światłowstręt, wydzielina z oka ² , zaburzenia widzenia ² , świąd powieki, pogorszenie ostrości widzenia ² , zapalenie brzegów powiek ² , obrzęk powieki, podrażnienie oka, nasilone łzawienie, nadmierny wzrost rzęs

	Niezbyt często	Zapalenie tęczówki ² , obrzęk spojówek ² , ból powieki ² , nieprawidłowe odczucia w oku ¹ , niedomoga widzenia, podwinięcie rzęs ² , hiperpigmentacja tęczówki ² , pogłębienie bruzdy powieki ² , retrakcja powieki ² , przebarwienie (ściemnienie) rzęs ¹
	Nieznana	Torbielowaty obrzęk plamki ² , obrzęk oka, niewyraźne widzenie ² , dyskomfort w oku
<i>Zaburzenia serca</i>	Nieznana	Bradykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nieznana	Nadciśnienie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Nieżyt nosa ²
	Niezbyt często	Duszność
	Nieznana	Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej obecną chorobą bronchospastyczną) ² , astma
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Pigmentacja skóry powiek ² , nadmierne owłosienie ² , hiperpigmentacja skóry (wokół oczu)
	Nieznana	Łysienie ² , przebarwienia skóry (wokół oczu)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Nieznana	Zmęczenie

¹działania niepożądane zaobserwowane tylko przy stosowaniu bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej

²działania niepożądane zaobserwowane tylko przy stosowaniu bimatoprostu/tymololu w postaci wielodawkowej

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, Bimatoprost + Timolol Genetic (bimatoprost/tymolol) może przenikać do krążenia ogólnego.

Wchłanianie tymololu może powodować podobne działania niepożądane, jak w przypadku ogólnoustrojowych beta-adrenolityków. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu okulistycznego środka leczniczego działającego miejscowo jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Metody zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane dla jednej z substancji czynnych leku (bimatoprostu lub tymololu), które mogą potencjalnie wystąpić również podczas stosowania bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej lub wielodawkowej, wymieniono poniżej w Tabeli 2:

Tabela 2

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym reakcja anafilaktyczna ¹
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipoglikemia ¹
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Depresja ¹ , utrata pamięci ¹ , halucynacje ¹

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Omdlenie ¹ , epizod naczyniowo-mózgowy ¹ , nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastonii ¹ , parestezje ¹ , niedokrwienie mózgu ¹
<i>Zaburzenia oka</i>	Zmniejszona wrażliwość rogówki ¹ , podwójne widzenie ¹ , opadanie powiek ¹ , odwarstwienie naczyniówki oka po zabiegu chirurgicznym filtracji (patrz punkt 4.4) ¹ , zapalenie rogówki ¹ , skurcz powiek ² , krwawienie do siatkówki ² , zapalenie błony naczyniowej oka ²
<i>Zaburzenia serca</i>	Blok przedsionkowo-komorowy ¹ , zatrzymanie akcji serca ¹ , arytmia ¹ , niewydolność serca ¹ , zastoinowa niewydolność serca ¹ , ból w klatce piersiowej ¹ , kołatania serca ¹ , obrzęk ¹
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie ¹ , objaw Raynauada ¹ , zimne stopy i dłonie ¹
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Zaostrzenie astmy ² , zaostrzenie POChP ² , kaszel ¹
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności ^{1,2} , biegunka ¹ , niestrawność ¹ , suchość w ustach ¹ , ból brzucha ¹ , wymioty ¹
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka łuszczycopodobna ¹ lub zaostrzenie łuszczycy ¹ , wysypka skórna ¹
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni ¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i gruczołów piersiowych</i>	Zaburzenia seksualne ¹ , obniżone libido ¹
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Oslabienie ^{1,2}
<i>Badania diagnostyczne</i>	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ²

¹działania niepożądane zaobserwowane tylko przy monoterapii tymololem

²działania niepożądane zaobserwowane tylko przy monoterapii bimatoprostem

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów.

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 181C

PL-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

Nie jest prawdopodobne, aby po podaniu miejscowym bimatoprostu/tymololu krople do oczu, roztwór doszło do przedawkowania lub związanej z nim toksyczności.

Bimatoprost

W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Bimatoprost + Timolol Genetic przydatne mogą być następujące informacje: w dwutygodniowych badaniach obejmujących doustne podawanie myszom i szczurom dawki bimatoprostu do 100 mg/kg na dobę nie powodowało żadnego działania toksycznego; u ludzi odpowiada to dawce odpowiednio 8,1 i 16,2 mg/kg. Dawki te są co najmniej 7,5-krotnie większe niż dawka bimatoprostu w razie przypadkowego połknięcia całej zawartości opakowania produktu leczniczego Bimatoprost + Timolol Genetic (90 pojemników jednodawkowych x 0,4 ml, 36 ml) przez dziecko o masie ciała 10 kg [(36 ml*0,3 mg/ml bimatoprostu)/10 kg; 1,08 mg/kg].

Tymolol

Objawy ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu obejmują: bradykardię, hipotensję, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy, duszność i zatrzymanie akcji serca. Badanie pacjentów z niewydolnością nerek wykazało, że tymolol nie ulega istotnej eliminacji podczas dializy.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty okulistyczne — beta-adrenolityki — kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Bimatoprost + Timolol Genetic zawiera dwie substancje czynne: bimatoprost i tymolol obniżające podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w wyniku komplementarnych mechanizmów działania. Skojarzone działanie prowadzi do dodatkowego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków osobno. Bimatoprost + Timolol Genetic charakteryzuje się szybkim początkiem działania.

Bimatoprost jest substancją czynną silnie obniżającą ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie 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 nasilanie odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Tymolol jest nieselektywnym blokerem receptorów adrenergicznych β_1 i β_2 , który nie wykazuje znaczącej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania upośledzającego kurczliwość mięśnia sercowego lub 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.

Skuteczność kliniczna

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną porównywano skuteczność i bezpieczeństwo bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej i wielodawkowej u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym. Bimatoprost/tymolol w postaci jednodawkowej osiągnął równoważną (*non-inferior*) skuteczność w zmniejszaniu IOP w porównaniu do bimatoprostu/tymololu w postaci wielodawkowej: górna granica

95% CI dla różnicy pomiędzy grupami leczenia mieściła się w granicach określonego z góry zakresu 1,5 mmHg w każdym z ocenianych punktów czasowych (0, 2 i 8 godzin) w tygodniu 12 (dla analizy głównej), jak również w tygodniach 2. i 6., dla średniej zmiany IOP w gorszym oku wobec wartości wyjściowej (IOP w gorszym oku odnosi się do oka z większą średnią wyjściową wartością IOP w ciągu dnia). W istocie górna granica 95% CI nie przekroczyła 0,14 mmHg w Tygodniu 12.

W obu grupach leczenia wykazano statystycznie i klinicznie znaczące średnie zmniejszenie IOP w gorszym oku we wszystkich punktach czasowych obserwacji w badaniu ($p < 0,001$). Średnia zmiana IOP w gorszym oku wobec wartości wyjściowej w ciągu 12 tygodni badania wynosiła od -9,16 do -7,98 mmHg w grupie bimatoprost/tymolol w postaci jednodawkowej i od -9,03 do -7,72 mmHg w grupie bimatoprost/tymolol w postaci wielodawkowej.

Bimatoprost/tymolol w postaci jednodawkowej osiągnął także skuteczność w zmniejszaniu IOP równoważną skuteczności postaci wielodawkowej w przeciętnym oku i gorszym oku w każdym z punktów czasowych obserwacji w Tygodniu 2., 6. i 12.

W oparciu o badania bimatoprostu/tymololu (w postaci wielodawkowej), działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe bimatoprostu/tymololu nie ustępuje skutecznością leczeniu skojarzonemu bimatopretem (raz na dobę) i tymololem (dwa razy na dobę).

Dostępne dane literaturowe dotyczące bimatoprostu/tymololu (w postaci wielodawkowej) wskazują, że podawanie wieczorem może być skuteczniejsze w zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże przy rozważaniu stosowania produktu rano lub wieczorem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta przepisanego schematu stosowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bimatoprostu/tymololu w postaci jednodawkowej u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy zawierający bimatoprost/tymolol

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

W dwóch 12-miesięcznych badaniach z użyciem bimatoprostu/tymololu (w postaci wielodawkowej), w których mierzono wchłanianie ogólnoustrojowe, nie zaobserwowano kumulowania się żadnego ze 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 w umiarkowanym stopniu podlega dystrybucji w tkankach. Ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku 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 wiązaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Bimatoprost jest eliminowany głównie przez nerki. Prawie 67% dożylniej dawki podanej zdrowym ochotnikom było wydalone w moczu, a 25% dawki – z kałem. Okres półtrwania 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 w stężeniu 0,3 mg/ml 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 pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznego usunięcia zaćmy szczytowe stężenie tymololu wynosiło 898 ng/ml w cieczy wodnistej oka jedną godzinę po podaniu. Część dawki jest wchłaniana do krążenia systemowego a następnie podlega w znacznym stopniu metabolizmowi wątrobowemu. Okres półtrwania tymololu w osoczu krwi wynosi około 4-6 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany przez wątrobę, a następnie wydalany, wraz z metabolitami przez nerki. Tymolol nie wiąże się silnie z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy zawierający bimatoprost/tymolol

Badania toksyczności okulistycznej po wielokrotnym podaniu bimatoprostu/tymololu (w postaci wielodawkowej) nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Znany jest profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego i okulistycznego poszczególnych składników leku.

Bimatoprost

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na gryzoniach wykazały swoiste dla danego gatunku poronienia przy poziomach narażenia ogólnoustrojowego od 33 do 97 razy wyższych występujących u ludzi po podaniu do worka spojówkowego.

Podawanie małym do worka spojówkowego bimatoprostu w stężeniu $\geq 0,03\%$ przez okres 1 roku powodowało wzrost pigmentacji tęczówki i zależne od dawki, odwracalne działanie na tkanki wokół oka, charakteryzujące się pogrubieniem górnego i (lub) dolnego rowka oraz poszerzeniem szpary powiekowej. Nasilenie 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 przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu saszetki: 7 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać pojemniki jednodawkowe w saszetce i opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Po otwarciu opakowania jednostkowego produkt należy zużyć natychmiast.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki jednodawkowe z LDPE w saszetce z folii PET/Aluminium/PE zawierającej 5 pojemników jednodawkowych.

Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera 0,4 ml roztworu.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:
30 x 0,4 ml (6 saszetek po 5 pojemników jednodawkowych)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genetic S.p.A.
Via G. Della Monica 26
84083 Castel San Giorgio (SA)
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27698

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

08.03.2023

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

24.10.2024