

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bimifree Combi, 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu i 5 mg tymololu (w postaci 6,83 mg tymololu maleinianu).

Każda butelka zawiera 3 ml roztworu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: fosforany.

Każdy ml roztworu zawiera około 1,4 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

pH: 6,8 - 7,6

Osmolalność: 270 - 320 mOsm/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 u osób w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to jedna kropla produktu Bimifree Combi 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 produktu z bimatoprestem / tymololem (produkty zawierające jako środek konserwujący benzalkoniowy chlorek) 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).

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

Produkt leczniczy w postaci kropli do oczu, roztworu zawierający bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml 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 produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml u dzieci poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Bimifree Combi to sterylny roztwór, który nie zawiera środków konserwujących.

Przed zakropieniem kropli do oczu:

- W przypadku pierwszego użycia, przed podaniem kropli do oka, pacjent powinien wypróbować użycie butelki z kropłomierzem, ściskając ją powoli, aż jedna kropla zostanie wypuszczona z butelki, z dala od oka.
- Jeżeli pacjent jest pewny, że potrafi zakropić pojedynczą kroplę, powinien przyjąć najbardziej komfortową pozycję do jej zakropienia (może siedzieć, leżeć na plecach albo stanąć przed lustrem).

Instrukcja stosowania:

1. Przed zakropieniem produktu pacjent powinien dokładnie umyć ręce.
2. Jeśli opakowanie lub butelka są uszkodzone, produktu nie należy stosować.
3. Przed pierwszym użyciem kropli należy odkręcić zakrętkę po upewnieniu się, że pierścień gwarancyjny na zakrętce jest nieprzerwany. Podczas odkręcania pacjent odczuje lekki opór, dopóki pierścień się nie przerwie.
4. Jeśli pierścień gwarancyjny jest poluzowany, należy usunąć go przed zastosowaniem produktu, ponieważ może wpaść do oka i wywołać obrażenia.
5. Pacjent powinien odchylić głowę do tyłu, a następnie palcem delikatnie odciągnąć powiekę ku dołowi, tak by między gałką oczną a powieką utworzyła się „kieszonka”. (Należy unikać kontaktu końcówki kropłomierza z okiem, powiekami czy palcami.)
6. Zakropić jedną kroplę naciskając powoli butelkę. Butelkę należy delikatnie ścisnąć w środkowej części, tak aby kropla dostała się do oka pacjenta. Należy pamiętać, że może być kilka sekund opóźnienia pomiędzy ściśnięciem butelki, a uwolnieniem kropli. Pacjent nie powinien zbyt mocno ścisnąć butelki. Należy poinformować pacjenta, aby skonsultował się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania leku.
7. Po zakropieniu produktu pacjent powinien uciskać palcem kanalik łzowy (kącik oka w okolicy nosa) przez przynajmniej 2 minuty i przez ten czas mieć zamknięte oko (oczy). Zapewni to przeniknięcie produktu do wnętrza oka, a także ograniczy przedostawanie się produktu przez kanalik łzowy do całego organizmu.
8. Jeśli lekarz zaleci stosowanie kropli do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktu 5., 6. i 7.
9. Po użyciu a przed zamknięciem butelki, w celu usunięcia pozostałości płynu z końcówki kropłomierza należy wstrząsnąć butelkę w dół nie dotykając końcówki kropłomierza w celu usunięcia płynu pozostałego na końcówce kropłomierza. Jest to konieczne w celu zapewnienia możliwości zakropienia kolejnych kropli. Bezpośrednio po użyciu dokładnie zakręcić butelkę.

Wchłanianie ogólnoustrojowe jest zmniejszone, gdy uciśnie się kanał nosowo-łzowy lub zamknie powieki na 2 minuty. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i nasilenie działania miejscowego.

W przypadku jednoczesnego stosowania innych podawanych do oka produktów leczniczych, należy zachować odstęp co najmniej pięciu minut pomiędzy podaniem kolejnych produktów. Maści do oczu należy stosować na końcu.

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 Bimifree Combi (bimatoprost / tymolol) mogą być wchłaniane ogólnoustrojowo. Nie zaobserwowano nasilenia wchłaniania ustrojowego poszczególnych substancji czynnych. 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 poszukiwaniu oznak 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), Bimifree Combi należy stosować ostrożnie i tylko w przypadku, 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 alergeny może nastąpić bardziej intensywne reakcja na powtarzającą się ekspozycje na takie alergeny 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 pacjentów należy poinformować o możliwości nadmiernego wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powiek lub wokół oczodołu i wzmożenia brązowej pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia produktem leczniczym w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego). Podczas stosowania produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym) także zaobserwowano wzmożenie brązowej pigmentacji tęczówki. Wzmoczona 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 w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym) pigmentacja tęczówki może pozostać. Po 12 miesiącach leczenia produktem leczniczym w postaci roztworu kropli do oczu bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml 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 okołoczodołowych jest u niektórych pacjentów odwracalna.

Podczas stosowania produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym) zgłaszano przypadki obrzęku płamki, w tym torbielowatego obrzęku płamki. Dlatego Bimifree Combi należy ostrożnie stosować u pacjentów z bezsoczewkowością, pacjentów z pseudofakcją i rozerwaniem tylnej torebki

soczewki oraz u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zapalna choroba oka lub retinopatia cukrzycowa).

Bimifree Combi należy stosować z ostrożnością 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 Bimifree Combi ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu Bimifree Combi zgodnie z instrukcją i nie dopuszczanie do wyciekania z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Inne stany

Produkt leczniczy w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) 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/ml 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 Bimifree Combi 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 bimatoprestem i 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 przeciwaritmicznymi (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 Bimifree Combi 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 reprodukcję 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 produkt leczniczy w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml jest stosowany przed porodem, noworodka należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie pierwszych dni życia. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania tymololu wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję 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. Bimifree Combi nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu produktu wystąpi przemijająca utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać do momentu poprawy widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml krople do oczu, roztwór (bez środka konserwującego)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml krople do oczu, roztwór (bez środka konserwującego) były ograniczone do działań niepożądanych zgłaszanych wcześniej dla bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml krople do oczu, roztwór (ze środkiem konserwującym) lub monoterapii substancjami czynnymi - bimatoprestem lub tymololem. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych specyficznych dla bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml krople do oczu, roztwór (bez środka konserwującego).

Większość działań niepożądanych zgłoszonych przy użyciu produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) dotyczyła oka i miała łagodne nasilenie; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych. Na podstawie 12-tygodniowego badania z użyciem produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) stosowanego raz na dobę stwierdzono, że najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) 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 przedstawione są działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego), jak i produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym)

(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 $< 1/10$
Niezbyt 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	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości obejmujące objawy alergiczne zapalenia skóry, obrzęk naczynioruchowy, objawy alergiczne w oku
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Nieznana	Bezsennosć ² , koszmary sennie ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy, zawroty głowy ²
	Nieznana	Zaburzenia smaku ²
<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 wzroku 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 , astenopia, nieprawidłowy wzrost rzęs ² , hiperpigmentacja tęczówki ² , pogłębienie bruzdy powieki, retrakcja powieki ² , przebarwienie (ściemnienie) rzęs ¹
	Nieznana	Torbielowaty obrzęk plamki ² , obrzęk oka, nieostre widzenie ²

<i>Zaburzenia serca</i>	Nieznana	Bradykardia
<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
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Nieznana	Zmęczenie

¹ działania niepożądane zaobserwowane tylko przy stosowaniu roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego)

² działania niepożądane zaobserwowane tylko przy stosowaniu roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym)

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, Bimifree Combi (bimatoprost/tymolol) może przenikać do krążenia ogólnego. Może to prowadzić do podobnych działań niepożądanych jak po podaniu 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 produktu leczniczego Bimifree Combi, wymieniono poniżej w Tabeli 2:

Tabela 2

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna ¹
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipoglikemia ¹
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Depresja ¹ , ubytki pamięci ¹ , halucynacja ¹
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Omdlenie ¹ , epizod naczyniowo-mózgowy ¹ , nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastonii ¹ , parestezje, niedokrwienie mózgu ¹ , zawroty głowy ²
<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 , wydzielina z oka ² , uczucie dyskomfortu w oku

<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 , kołatanie serca ¹ , obrzęk ¹
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie ¹ , nadciśnienie ² , objaw Raynauda 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 ust ¹ , bóle 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 piersi</i>	Zaburzenia seksualne ¹ , obniżone libido ¹
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Astenia ^{1,2}
<i>Badania diagnostyczne</i>	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ²

¹ działania niepożądane zaobserwowane dla tymololu

² działania niepożądane zaobserwowane przy monoterapii bimatoprestem

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

02-222 Warszawa

Tel.: / 48 22 49 21 301

Faks: / 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest prawdopodobne, aby po podaniu miejscowym produktu leczniczego Bimifree Combi doszło do przedawkowania lub związanej z nim toksyczności.

Bimatoprost

W razie przypadkowego połknięcia roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) 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 roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) (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: produkty okulistyczne - beta-adrenolityki - kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Bimifree Combi 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. Bimifree Combi (bez środka konserwującego) 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 nasilenie 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 produktu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml bez środka konserwującego i ze środkiem konserwującym u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym. Produkt zawierający bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) osiągnął równoważną (non-inferior) skuteczność w zmniejszaniu IOP w porównaniu do produktu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym): 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 produktu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml bez środka konserwującego i od -9,03 do -7,72 mmHg w grupie produktu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml ze środkiem konserwującym. Bimatoprost / tymolol bez

środka konserwującego osiągnął skuteczność w zmniejszaniu IOP równoważną skuteczności postaci ze środkiem konserwującym w przeciętnym oku i gorszym oku w każdym z punktów czasowych obserwacji w Tygodniu 2, 6 i 12.

Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego Bimifree Combi nie ustępuje skutecznością leczeniu skojarzonemu bimatoprostem (raz na dobę) i tymololem (dwa razy na dobę).

Dostępne dane literaturowe dotyczące roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym) 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 przepisane schematu stosowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (bez środka konserwującego) 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 roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym) u osób zdrowych. Wchłanianie ogólnoustrojowe poszczególnych składników leku było bardzo małe i nie było zmienione pod wpływem skojarzonego podawania w postaci pojedynczego produktu. W dwóch 12-miesięcznych badaniach, 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% dożylną dawkę podanej zdrowym ochotnikom było wydalane 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 0,3 mg/ml dwa razy na dobę średnia wartość $AUC_{0-24godz}$ 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 roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost / tymolol (0,3 mg + 5 mg)/ml (ze środkiem konserwującym) nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Znany jest profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego i okulistycznego poszczególnych składników produktu.

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

Disodu fosforan dwunastowodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek lub kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Butelkę należy wyrzucić po upływie 90 dni od jej pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 90 dni w temperaturze 25±2°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt raz otwarty należy przechowywać przez 90 dni w temperaturze poniżej 25°C. Za inne niż podane warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie to biała butelka o pojemności 5 ml (LDPE) zawierająca 3 ml roztworu, z wielodawkowym kroplomierzem (HDPE) zapobiegającym zanieczyszczeniu roztworu bakteriami dzięki systemowi składającemu się z silikonowej membrany i filtrowaniu powietrza zasysanego do butelki, z zakrętką z HDPE z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

1 butelka o pojemności 5 ml zawierająca 3 ml roztworu.

3 butelki o pojemności 5 ml zawierające po 3 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24
01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25714

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.01.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO