

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bimaroz Duo (bimatoprost z tymololem) przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

W oku znajduje się przezroczysta, wodnista ciecz, która je odżywia. Ciecz wodnista jest stale odprowadzana z oka i zastępowana przez nowo powstającą. Jeśli ciecz nie jest odprowadzana odpowiednio szybko, ciśnienie wewnątrz oka wzrasta. Jaskra jest chorobą oczu, spowodowaną zazwyczaj zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, które powoduje uszkodzenie nerwu wzrokowego i może prowadzić do upośledzenia widzenia lub utraty wzroku. Nadciśnienie oczne to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, bez objawów uszkodzenia nerwu wzrokowego i ubytków w polu widzenia.

Ze względu na anatomię/budowę oka i patofizjologię choroby, jaskrę klasyfikuje się jako pierwotną jaskrę z otwartym kątem przesączania (ang. primary open-angle glaucoma, POAG), pierwotną jaskrę z zamkniętym kątem przesączania (ang. primary closure-angle glaucoma, PACG), jaskrę wtórną i jaskrę wrodzoną (występującą od urodzenia). Zarówno jaskra z otwartym kątem przesączania, jak i jaskra z zamkniętym kątem przesączania może wystąpić bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny. Jaskra wtórna zazwyczaj jest spowodowana podwyższeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Najczęstszą postacią jaskry u osób dorosłych jest jaskra z otwartym kątem przesączania, która w Stanach Zjednoczonych stanowi około 90% przypadków jaskry. Pierwotna jaskra z otwartym kątem przesączania występuje częściej w populacji białej i afrykańskiej. Szacuje się, że jaskra z zamkniętym kątem przesączania stanowi mniej niż 10% przypadków jaskry w Stanach Zjednoczonych i około połowy przypadków jaskry w innych krajach (szczególnie w krajach azjatyckich).

Jaska z otwartym kątem przesączania i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe dotyka zazwyczaj osoby po 40 roku życia, chociaż występuje również wrodzona lub infekcyjna postać jaskry. Jaskra dotyka zwykle obu oczu, jednak może nie rozwijać się w obydwu w równym stopniu. Osoby, u których stwierdzono jaskrę w rodzinie, Afroamerykanie w wieku powyżej 40 lat i Latynosi powyżej 60 roku życia mają zwiększone ryzyko zachorowania na jaskrę. Inne czynniki ryzyka obejmują cieńszą rogówkę (przezroczysta warstwa pokrywająca przednią część oka), przewlekłe zapalenie oka i stosowanie leków (np. steroidów), które zwiększają ciśnienie w gałce ocznej.

Uszkodzenie nerwu w jaskrze najczęściej spowodowane jest podwyższonym ciśnieniem w gałce ocznej, chociaż jaskra może również wystąpić, kiedy ciśnienie wewnątrzgałkowe jest

prawidłowe (jaskra normalnego ciśnienia). Szacuje się, że na całym świecie jaskra jest drugą najczęstszą przyczyną utraty wzroku po zaćmie. Jest to również główna przyczyna utraty wzroku wśród Afroamerykanów. Jaskra występuje u 1 na 200 osób w wieku 50 lat i młodszych oraz u 1 na 10 osób w wieku powyżej 80 lat. Obecnie jaskra stanowi przyczynę 12% przypadków ślepoty na świecie i z jej powodu jest 4,5 miliona niewidomych osób na świecie.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Bimatoprost z tymololem 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór, zawiera dwie substancje czynne, bimatoprost i tymolol, które w różny sposób obniżają ciśnienie w oku. Bimatoprost jest analogiem prostaglandyn (kopią naturalnej substancji prostaglandyny) i działa poprzez zwiększenie odprowadzania cieczy wodnistej z oka. Krople do oczu zawierające bimatoprost jako substancję czynną zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej pod nazwą Lumigan. Tymolol należy do grupy beta-adrenolityków i działa poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej. Tymolol jest substancją, powszechnie stosowaną w leczeniu jaskry od lat siedemdziesiątych. Połączenie tych dwóch substancji czynnych ma działanie addytywne, zmniejszając ciśnienie wewnątrz oka w większym stopniu, niż każda z substancji z osobna.

Przeprowadzono cztery duże badania z udziałem 1964 osób dorosłych z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą. Ogólnie, badania wykazały, że połączenie bimatoprostu z tymololem jest skuteczne w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego. w oku. Połączenie bimatoprostu z tymololem było bardziej skuteczne niż sam tymolol i tak samo skuteczne jak bimatoprost.

Jednakże połączenie bimatoprostu z tymololem było bardziej skuteczne niż sam bimatoprost w grupie osób, u których ciśnienie wewnątrzgałkowe nie uległo zadowalającemu obniżeniu przy zastosowaniu kropli do oczu zawierających wyłącznie substancje czynne z grupy prostaglandyn. Zastosowanie połączenia bimatoprostu z tymololem pozwoliło na obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u 18,7% tych pacjentów do mniej niż 18 mmHg w porównaniu z 10,2% pacjentów stosujących sam bimatoprost. Ponadto u większego odsetka pacjentów zaobserwowano obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o ponad 20% (67,9% wobec 48,9%).

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Brakuje danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lub są one ograniczone dla :

- dzieci w wieku poniżej 18 lat
- pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby,
- pacjentów z zaburzeniami czynności nerek,
- kobiet w ciąży i karmiących piersią.

VI.2.4. Podsumowanie zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Obecny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Ciemnienie tęczówki	U 10% pacjentów obserwuje się ciemnienie tęczówki ze względu na zwiększenie jej pigmentacji. Może to prowadzić do różnic w wyglądzie oczu, jeśli leczone jest jedno oko. Czynnikiem ryzyka predysponującym jest mieszany kolor tęczówki. Zmiana koloru oczu prawdopodobnie będzie trwała.	Należy zastosować leczenie za pomocą najmniejszej terapeutycznie skutecznej dawki i przez możliwie najkrótszy okres.
Zapalenie rogówki z miejscowymi zmętnieniami, bez owrzodzeń (punktowate zapalenie rogówki)	Krople zawierające bimatoprost z tymololem mogą powodować stan zapalny rogówki z niewielkimi zmętnieniami, bez owrzodzenia. Oczy mogą stać się zaczerwienione, załzawione i	Przed zastosowaniem kropli do oczu zawierających połączenie bimatoprostu z tymololem należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

Ryzyko	Obecny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
	wrażliwe na światło, a widzenie może nieco ulec zmniejszeniu. Większość ludzi wraca do zdrowia.	• przebył w przeszłości operację zaćmy • ma zespół suchego oka, ma lub miał problemy z rogówką (przezroczysta warstwa pokrywająca przednią część oka) • nosi soczewki kontaktowe, • występowało zakażenie wirusowe lub zapalenie oka Pacjenci nie powinni stosować kropli zawierających bimatoprost, jeśli w przeszłości musieli przestać stosować krople do oczu ze względu na działania niepożądane spowodowane, środkiem konserwującym - chlorkiem benzalkoniowym. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.
Spływanie oddechu i problemy z oddychaniem (zaostrenie astmy i objawy astmatyczne)	Kropli do oczu Bimatoprost / Tymolol nie należy stosować u pacjentów, u których stwierdzono zaburzenia oddychania, takie jak astmę oskrzelową, występującą aktualnie bądź w przeszłości,	Przed przepisaniem leku lekarz powinien dokładnie zbadać pacjenta i poznać jego historię choroby. Jeśli u pacjenta wystąpią

Ryzyko	Obecny stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
	ciężkie, przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli (ciężka choroba płuc, która może powodować duszność, trudności w oddychaniu i (lub) uporczywy kaszel).	jakikolwiek działania niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.
Zwolniony rytm serca (Bradykardia)	W przypadku pacjentów, którzy przyjmują leki zwalniające rytm serca, krople do oczu zawierające bimatoprost z tymololem mogą nasilać ten efekt.	Przed przepisaniem leku lekarz powinien dokładnie zbadać pacjenta i poznać jego historię choroby oraz leki które pacjent przyjmuje. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (w tym powód, dla którego rozważyć się potencjalne ryzyko)
Objawy dotyczące serca i jego naczyń (doprowadzających do mięśnia sercowego substancje odżywcze) (Zdarzenia sercowo-naczyniowe (dusznica bolesna, niedociśnienie, migotanie przedsionków / arytmie, zastoinowa niewydolność serca))	U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz z niedociśnieniem należy wnikliwie ocenić możliwość leczenia lekami beta-adrenolitycznymi oraz należy rozważyć stosowanie innych niż beta-adrenolityczne, substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować pod kątem pogorszenia tych zaburzeń i nasilenia działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego

	(tj. ciężka postać choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).
Oddzielenie jednej z warstw w gałce ocznej (odwarstwienie naczyniówki)	Opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka po podawaniu leków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) po zabiegu chirurgicznym w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.
Obrzęk siatkówki w oku prowadzący do pogorszenia widzenia (torbielowaty obrzęk siatkówki)	Obrzęk siatkówki w oku prowadzący do pogorszenia widzenia (torbielowaty obrzęk siatkówki) jest znanym ryzykiem zgłaszanym podczas leczenia kroplami zawierającymi bimatoprost z tymololem. Dlatego krople do oczu zawierające bimatoprost z tymololem należy stosować ostrożnie u pacjentów np. po zabiegu chirurgicznym oka.
Interakcje lekowe z lekami z grupy antagonistów kanału wapniowego, guanetydyną, beta-adrenolitykami, parasympatykomimetykami, lekami przeciwwarytmicznymi, glikozydami naparstnicy, lekami rozszerzającymi źrenice i inhibitorami CYP2D6	Krople do oczu zawierające bimatoprost z tymololem mogą wpływać na działanie innych leków, w tym inne krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry lub inne leki mogą wpływać na działanie kropli do oczu zawierających bimatoprost z tymololem. Należy uważnie obserwować pacjentów, jeśli przyjmują lub niedawno przyjmowali, lub mogą przyjmować inne leki, takie jak leki obniżające ciśnienie krwi, leki naskórowe, leki stosowane w leczeniu cukrzycy, chinidynę (stosowane w leczeniu chorób serca i niektórych rodzajów malarii) lub leki stosowane w leczeniu depresji takie jak fluoksetyna i paroksetyna.

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Stosowanie leku u dzieci (Ekspozycja u dzieci)	Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku od 0 do 18 lat nie zostały jeszcze ustalone.
Stosowanie leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią (Ekspozycja w okresie ciąży i laktacji)	Brak wystarczających danych dotyczących stosowania kropli do oczu zawierających połączenie bimatoprostu z tymololem u kobiet w ciąży. Kropli do oczu zawierających bimatoprost z tymololem nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Brak danych dotyczących wpływu kropli do oczu zawierających bimatoprost z tymololem na płodność u ludzi. Bimatoprost Brak jest wystarczających danych dotyczących użycia bimatoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych dawkach toksycznych dla matki. Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka karmiących matek. Timolol Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad rozwojowych, jednak wskazują na ryzyko opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego podczas stosowania doustnych leków beta-adrenolitycznych. Tymolol może przenikać do mleka karmiących matek.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego, która zawiera szczegółowe informacje dla lekarzy i farmaceutów odnośnie stosowania produktu leczniczego, zagrożeń związanych z jego stosowaniem oraz zalecenia dotyczące ich minimalizacji. Informacje te w uproszczonej, zrozumiałej dla pacjenta formie, przedstawione są w ulotce dla pacjenta, dołączonej do opakowania. Informacje przedstawione w tym dokumencie stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Lek nie ma zaleconych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Planowane prace rozwojowe po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.