

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170266
Разрешение №	4 3898217-08-2017
Одобрение №	eye drops, solution

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ 0,3 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор

BIMATOPROST/TIMOLOL ROMPHARM 0,3 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 0,3 mg биматопрост (bimatoprost) и 5 mg тимолол (timolol) (като 6,8 mg тимололов малеат) (as timolol maleate).

Помощни вещества:

Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 mg бензалкониев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Безцветен до леко жълт разтвор.

Разтворът е с рН от 6.5 до 7.8 и осмолалитет от 260 до 320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Понижение на вътреочното налягане (ВОН) при възрастни пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които се повлияват недостатъчно от локални бета-блокери или простагландинови аналози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни (включително и при по-възрастни хора)
Препоръчителната доза е една капка от БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ в засегнатото/ите око/очи, един път дневно, приложена или сутрин, или вечер. Дозата трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Съществуващите литературни данни за биматопрост/тимолол предполагат по-добра ефективност на вечерното прилагане, в сравнение със сутрешното, по отношение на понижаването на ВОН.

Независимо от това, трябва да се направи преценка за възможността да се постигне съгласуваност при обмисляне на сутрешно или вечерно прилагане (вж. точка 5.1).

Ако е пропусната една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по план. Дозата не трябва да надвишава една капка дневно в засегнатото/ите око/очи.

Бъбречно и чернодробно увреждане



Биматопрост/тимолол не е изпитван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Поради това, трябва да се прилага с повишено внимание при лечение на такива пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на биматопрост/тимолол при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ако се използва повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, всеки един трябва да се прилага най-рано след 5 минути.

Когато се притиска назолакрималния канал или клепачите се затворят за 2 минути, системната абсорбция е намалена. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и до увеличение на локалната активност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Заболяване с повишена реактивност на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма и тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- Синусова брадикардия, синдром на болния синус, сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок втора и трета степен, не-контролиран с пейсмейкър. Явно изразена сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Подобно на други локално приложени офталмологични лекарствени продукти, активните вещества (тимолол/биматопрост) в БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ могат да се абсорбират системно. Не е наблюдавана засилена системна абсорбция на отделните активни вещества. Заради бета-адренергичния компонент тимолол, могат да се получат същите сърдечно-съдови, белодробни и други нежелани реакции, които се забелязват и при системните бета-блокери. Честотата на системните нежелани реакции след локално приложение в окото е по-ниска спрямо тази при системното приложение. За да се намали системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Сърдечни нарушения

Пациенти със сърдечно-съдови заболявания (например коронарна болест на сърцето, ангина на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и на терапия, понижаваща кръвното налягане с бета-блокери, трябва критично да се оценяват и трябва да се обмисли терапия с други активни вещества. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и нежелани реакции.

Поради своите негативни ефекти върху проводното време, бета-блокерите трябва да се предписват с внимание на пациенти със сърдечен блок първа степен.

Съдови нарушения

Пациенти с тежки периферни циркулаторни смущения/разстройства (напр. тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да се лекуват с повишено внимание.

Респираторни нарушения

Респираторни реакции, включително смърт, дължаща се на бронхоспазъм при пациенти с астма, са съобщени при приложение на някои офталмологични бета-блокери.

БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/средна хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и то само ако потенциалните ползи надхвърлят потенциалния риск.

Нарушения на ендокринната система



Бета-адренергичните блокиращи лекарствени продукти трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокери могат също така да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

Заболявания на роговицата

Офталмологичните бета-блокери могат да предизвикат сухота в окото. Пациенти със заболявания на роговицата трябва да се лекуват с повишено внимание.

Други бета-блокери

Ефектът на вътреочното налягане или познатите ефекти от системните бета-блокади могат да бъдат усилены, когато се приема тимолол от пациенти, които вече приемат системни бета-блокери. Реакцията на тези пациенти трябва да се наблюдава отблизо. Употребата на два локални бета-адренергични блокиращи агенти не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анафилактични реакции

Когато приемат бета-блокери, пациенти с анамнеза за атопия или тежка анафилактична реакция към разнообразни алергени, могат да демонстрират по-тежка алергична реакция при повторно третиране с такива алергени и да не отговорят на обичайната доза адреналин, използвана за лечение на анафилактични реакции.

Хороидално отлепване

Хороидално отлепване е съобщено при прилагането на терапия за намаляване на водното съдържание (например тимолол, ацетазоламид) след процедурите на филтриране.

Хирургична анестезия

Бета-блокиращи офталмологични препарати могат да блокират системните бета-агонистични ефекти, например на адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът приема тимолол.

Чернодробни нарушения

При пациенти с анамнеза за леко чернодробно заболяване или абнормни изходни стойности на аланин аминотрансфераза (AST), аспартат аминотрансфераза (AST) и/или билирубин, биматопрост не дава нежелани реакции от страна на черния дроб в продължение на 24 месеца. Не са известни нежелани реакции на чернодробната функция, дължащи се на окуларен тимолол.

Очни нарушения

Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат информирани за възможността за растеж на миглите, потъмняване на кожата на клепачите или около очите и повишена кафява пигментация на ириса, тъй като такива са били наблюдавани при лечение с биматопрост и биматопрост/тимолол. Повишената пигментация на ириса е с тенденция да бъде трайна и може да доведе до разлика във външния вид между двете очи, ако само едно от тях е лекувано. След спиране биматопрост/тимолол пигментацията на ириса може да бъде трайна. След 12 месеца лечение с биматопрост/тимолол, честотата на пигментация на ириса е била 0,2%. След 12 месеца лечение само с капки биматопрост, честотата на пигментация на ириса е била 1,5% и не се е повишила при последващо 3-годишно лечение. Промяната в пигментацията се дължи по-скоро на повишено съдържание на меланин в меланоцитите, а не на повишен брой меланоцити. Дългосрочните ефекти от повишената пигментация на ириса не са известни. Промените в цвета на ириса при очно приложение на биматопрост може да не се забележат няколко месеца до години. Нито невусите, нито петънцата по ириса се повлияват от лечение. Има съобщения, че пигментацията на тъканите около очите е обратима при някои пациенти.

Едем на макулата, включително кистоиден едем на макулата е съобщен при БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ. Поради това БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ трябва да се използва с повишено внимание при афакични пациенти.



псевдофакични пациенти с разкъсана задна капсула на очната леща или при пациенти с известни рискови фактори за едем на макулата (напр. вътреочна операция, запушване на вените на ретината, възпалително заболяване на окото и диабетна ретинопатия). БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с активно вътреочно възпаление (напр. увеит), тъй като възпалението може да се обостри.

Кожни нарушения

Съществува потенциал за окосмяване на зоните, върху които разтвор на БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ влиза многократно в контакт с кожната повърхност. Поради това е важно БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ да се прилага според инструкциите и да не се оставя да потече по бузата или други кожни зони.

Помощни вещества

Бензалкониевият хлорид, който е консервант в БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ, може да предизвика дразнене на очите. Контактните лещи трябва да бъдат свалени преди поставянето на капките и поставени отново 15 минути след това. Известно е, че бензалкониевият хлорид обезцветява меките контактни лещи. Трябва да се избягва допира с меки контактни лещи.

Има съобщения, че бензалкониевият хлорид причинява точковидна кератопатия и/или токсична улцеративна кератопатия. Поради това се налага наблюдение при честа или продължителна употреба на БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ при пациенти със сухи очи или нарушена корnea.

Други състояния

БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ не е изпитван при пациенти с възпалителни очни заболявания, неоваскуларна, възпалителна, закритоъгълна глаукома, вродена глаукома или тесноъгълна глаукома.

При проучвания на биматопрост 0,3 mg/l при пациенти с глаукома или очна хипертония е доказано, че по-честата експозиция на окото на повече от 1 доза биматопрост дневно може да намали ефекта на понижаване на ВОН. Пациенти, които използват БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ с други простагландинови аналози, трябва да се наблюдават за промени в тяхното вътреочно налягане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията с фиксираната комбинация биматопрост/тимолол.

Има вероятност за адитивен ефект, който да доведе до хипотония и/или подчертана брадикардия, когато очни разтвори с бета-блокери се прилагат едновременно с перорални блокери на калциевите канали, гванетидин, бета-адренергични блокиращи агенти, парасимпатикомиметици, антиаритмични средства (включително амиодарон) и дигиталисови гликозиди.

Потенциални системни бета-блокади (например понижен сърдечен ритъм, депресия) са съобщени при комбинирано лечение с CYP2D6 инхибитори (например хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Понякога се съобщава за мидриаза, вследствие на едновременно приложение на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинефрин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на фиксираната комбинация биматопрост / тимолол при бременни жени. БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ не трябва да се използват по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.



Биматопрост

Няма достатъчно клинични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при висока токсична доза при майката (вж. точка 5.3).

Тимолол

Епидемиологичните проучвания не показват малформативни ефекти, но показват, че има риск за интраутеринно забавяне на растежа при перорално приложение на бета-блокери. Като допълнение, признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) са наблюдавани при новородени, когато бета-блокерите са били прилагани преди раждането. Ако БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ е прилаган преди раждането, новороденото трябва внимателно да се наблюдава през първите дни от живота му. Проучванията с тимолол при животни показват репродуктивна токсичност при значимо по-високи дози от тези, които биха се използвали в клиничната практика (вж. точка 5.3).

Кърмене

Тимолол

Бета-блокерите се екскретират в кърмата. Въпреки това, при терапевтичните дози на тимолол в очните капки, не е вероятно големи количества да се съдържат в кърмата, за да доведат до клинични симптоми на бета-блокада при бебето. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Биматопрост

Не е известно дали биматопрост се екскретира в кърмата, но се екскретира в млякото на лактиращи плъхове. БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ не трябва да се прилага при кърмещи жени.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Както при всяко локално очно лечение, при поява на преходно замъгляване на зрението след приложение, пациентът трябва да почака, докато зрението се проясни, преди отново да шофира и работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ

Обобщение на профила за безопасност

Нежеланите реакции, съобщавани по време на клиничните изпитвания с употреба на БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ, се свеждат до тези, описани в предишни съобщения за някои от двете активни вещества биматопрост и тимолол. При клиничните изпитвания не са наблюдавани нови нежелани реакции, специфични за БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ.

По-голямата част от нежеланите реакции по време на клиничните изпитвания с употреба на БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ са очни, леки по тежест и нито една от тях не е сериозна. На базата на 12-месечно изпитване, най-често съобщаваната нежелана реакция е конюнктивална хиперемия (предимно незначителна до слаба и считана за невъзпалителна по произход) в почти 26% от пациентите, което е довело до прекъсване на терапията при 1,5% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции



Следните нежелани реакции са съобщавани при БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ (при всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност).

Честотата на възможните нежелани реакции, посочени по-долу, е определена съгласно следната конвенция:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
Много редки	$< 1/10\ 000$
С неизвестна честота	От наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата

Таблица 1:

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност, вкл. признаци на алергичен дерматит, ангиоедем, очна алергия
<i>Психични нарушения</i>	С неизвестна честота	Безсъние, кошмари
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	главоболие, замаяност
	С неизвестна честота	дисгеузия
<i>Нарушения на очите</i>	Много чести	конюнктивална хиперемия
	Чести	повърхностен точковиден кератит, ерозия на корнеята, чувство на парене, сърбеж в очите, смъдене, усещане за чуждо тяло, сухота в очите, еритем на клепача, болка в очите, фотофобия, очна секреция, визуални нарушения и сърбеж на клепача, влошена зрителна острота, блефарит, оток на клепача, очно дразнене, епифора, растеж на мигли
	Нечести	ирит, конюнктивален оток, болка на клепача, астиопия, трихиаза, хиперпигментация на ириса, хлътване на гънката на клепача, ретракция на клепача, промяна в цвета на миглите (потъмняване)
	С неизвестна честота	кистоиден едем на макулата, възпаление на очите, замъглено виждане
<i>Сърдечни нарушения</i>	С неизвестна честота	брадикардия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	ринит
	Нечести	диспнея
	С неизвестна честота	bronхоспазъм (предимно при пациенти с предшестващо бронхоспастично заболяване) и астма



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	блефарална пигментация, хирзутизъм, хиперпигментация на кожата около очите
	С неизвестна честота	алопеция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	умора

Подобно на други локално прилагани офталмологични лекарства, БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ (битамопрост/тимолол) се абсорбира в системното кръвообращение. Абсорбцията на тимолол може да доведе до подобни нежелани реакции, както при системните бета-блокери. Честотата на системните нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска спрямо тази при системното приложение. За да намалите системната абсорбция вижте точка 4.2.

Допълнителни нежелани реакции, които са били наблюдавани при всяко от активните вещества (битамопрост и тимолол) и потенциално биха могли да се появят при БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ, са изброени по-долу в таблица 2:

Таблица 2:

Системо-органен клас	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	Системни алергични реакции, включително анафилаксия ¹
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хипогликемия ¹
<i>Психични нарушения</i>	Депресия ¹ , загуба на памет ¹
<i>Нарушения на нервната система</i>	Синкоп ¹ , мозъчно-съдов инцидент ¹ , засилване на признаците и симптомите на миастения гравис ¹ , парестезия ¹ , церебрална исхемия ¹
<i>Нарушения на очите</i>	Намалена корнеална чувствителност ¹ , диплопия ¹ , птоза ¹ , хороидално отлепване след филтрираща хирургична намеса (вж. точка 4.4) ¹ , кератит ¹ , блефароспазъм ² , кръвоизлив от ретината ² , увеит ²
<i>Сърдечни нарушения</i>	Атриовентрикуларен блок ¹ , спиране на сърцето ¹ , аритмия ¹ , сърдечна недостатъчност ¹ , застойна сърдечна недостатъчност ¹ , болка в гърдите ¹ , палпитации ¹ , едем ¹
<i>Съдови нарушения</i>	Хипотония ¹ , хипертония ² , феномен на Рейно ¹ , студени длани и ходила ¹
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Екзацербация на астма ² , екзацербация на ХОББ ² , кашлица ¹
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Гадене ^{1,2} , диария ¹ , диспепсия, сухота в устата ¹ , болка в корема ¹ , повръщане ¹
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	псориазиформен обрив и обостряне на псориазис ¹ , обриви по кожата ¹
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Миалгия ¹
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Сексуална дисфункция ¹ , намалено либидо ¹
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Астения ^{1,2}
<i>Изследвания</i>	отклонения във функционалните чернодробни тестове ²

¹ нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия с тимолол

² нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия с битамопрост



Нежелани реакции, съобщавани във връзка с капки за очи, съдържащи фосфат
Много рядко има съобщения за случаи на роговични калцификати във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфат, при някои пациенти със значително увредени роговици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не е вероятно да се получи локално предозиране с БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ или да бъде свързано с токсичност.

Биматопрост

Следната информация може да бъде полезна, ако биматопрост/тимолол бъде случайно погълнат: при 2-седмични изследвания на плъхове и мишки, перорални дози биматопрост до 100 mg/kg дневно не са дали никаква токсичност. Тази доза, изразена в mg/m² е поне 70 пъти по-висока от дозата при случайно поглъщане на една бутилка биматопрост/тимолол от дете с тегло 10 kg.

Тимолол

Симптомите на системно предозиране с тимолол включват: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, главоболие, замаяност, задух и спиране на сърцето. Изпитване при пациенти с бъбречна недостатъчност доказва, че тимолол не се диализира лесно.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични – бета-блокери – АТС код: S01ED51
Механизъм на действие

БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ се състои от две активни вещества: биматопрост и тимолол. Тези две вещества намаляват повишеното вътреочно налягане (ВОН) чрез комплементарни механизми на действие и комбинираният ефект води до допълнително намаляване на ВОН, в сравнение с всяка съставка приложена самостоятелно. БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ има бързо начало на действие.

Биматопрост е активно вещество с мощно действие, предизвикващо понижаване на вътреочното налягане. Той е синтетичен простагмид, структурно подобен с простагландин F_{2α} (PGF_{2α}), който не действа чрез никой от познатите простагландинови рецептори. Биматопрост избирателно наподобява ефектите на новооткритите биосинтезирани субстанции, наречени простагмиди. Простагмидният рецептор обаче все още не е структурно идентифициран. Механизмът на действие, по който биматопрост намалява вътреочното налягане при човека, е свързан с повишено отделяне на водниста течност през трабекуларната мрежа и засилване на увеосклералното отделяне.



Тимолол е бета₁ и бета₂ неселективен блокиращ агент на адренергичните рецептори, който няма значима присъща симпатомиметична, директна миокардно потискаща или локално обезболяваща (мембрано-стабилизираща) дейност. Тимолол понижава ВОН, като намалява образуването на водниста течност в окото. Точния механизъм на действие не е ясно установен, но потискане на повишения синтез на цикличен АМФ, предизвикан от ендогенна бета-адренергична стимулация, е възможно.

Клинични ефекти

Ефектът на понижаване на ВОН с БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ е не по-малък от този, постигнат от комбинираната терапия с биматопрост (един път дневно) и тимолол (два пъти дневно).

Съществуващите литературни данни за БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ предполагат по-добра ефективност на вечерното прилагане, в сравнение със сутрешното, по отношение на понижаването на ВОН. Независимо от това, трябва да се направи преценка за възможността да се постигне съгласуваност при обмисляне на сутрешно или вечерно прилагане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ при деца от 0 до 18 години не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лекарствен продукт БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ

Плазмените концентрации на биматопрост и тимолол са определени чрез кръстосано изпитване, сравняващо монотерапевтични лечения с лечението с БИМАТОПРОСТ/ТИМОЛОЛ РОМФАРМ при здрави хора. Системната абсорбция на отделните компоненти е минимална и не се повлиява от едновременното им приложение в една лекарствена форма.

При две 12-месечни изпитвания, при които е измервана системната абсорбция, не е наблюдавано кумулиране на нито един от компонентите.

Биматопрост

Биматопрост прониква добре през човешката корnea и склера *in vitro*. След очно приложение, системната експозиция на биматопрост е много ниска и не се кумулира след време. След еднократно, дневно, очно приложение на една капка 0,03% биматопрост в двете очи, в продължение на две седмици, кръвните концентрации са се повишили 10 минути след прилагане и са намалели под прага на откриване (0,025 ng/ml) 1,5 часа след прилагане. Средната C_{max} и AUC_{0-24hrs} стойности са били подобни на 7-мия и 14-тия ден и са били съответно приблизително 0,08 ng/ml и 0,09 ng•hr/ml, което показва, че стационарната концентрация на лекарството е била постигната през първата седмица на очно приложение.

Биматопрост е умерено разпределен в тъканите на тялото и системният обем на разпределение при хора, при стационарно състояние, е 0,67 l/kg. В човешката кръв, биматопрост се намира предимно в плазмата. Биматопрост се свързва с плазмените протеини приблизително 88%. Биматопрост е главното съединение, циркулиращо в кръвта, след като влезе в системното кръвообращение, при очно приложение. Биматопрост преминава през оксидиране, N-деетилиране и глюкурониране и образува разнообразни метаболити.

Биматопрост се елиминира главно чрез ренална екскреция, като до 67% от интравенозно приложената доза при здрави доброволци се екскретира в урината, 25% от дозата се екскретира с фекалиите. Елиминационният полуживот, определен след интравенозно приложение, е приблизително 45 минути; общият кръвен клирънс е 1,5 l/hr/kg.

Характеристика при хора в старческа възраст

След двукратно дневно приложение, средната AUC (0-24hr) стойност от 0,0634 ng•hr/ml биматопрост при хора в старческа възраст (хора на 65 години или по-възрастни) е значително по-



висока от 0,0218 ng•hr/ml при по-млади здрави възрастни. Независимо от това, тези данни не са клинично значими, тъй като системната експозиция, както при хора в напреднала възраст, така и при по-млади хора, остава много ниска след очно приложение. Не е отбелязано кумулиране на биматопрост в кръвта с течение на времето и профилът на безопасност е подобен при хора в напреднала възраст и при млади пациенти.

Тимолол

След очно приложение на 0,5% очни капки, разтвор при хора подложени на операция за катаракта, пиковата концентрация на тимолол е 898 ng/ml във воднистата течност на окото, един час след прилагане на дозата. Част от дозата се абсорбира системно, където се метаболизира интензивно в черния дроб. Полуживотът на тимолол в плазмата е около 4 до 6 часа. Тимолол е частично метаболизиран от черния дроб, като тимолол и неговите метаболити се екскретират от бъбреците. Тимолол не е екстензивно свързан с плазмените протеини.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лекарствен продукт биматопрост/тимолол

Проучвания за очна токсичност при многократно приложение на биматопрост/тимолол не показват особен риск за хората. Окуларният профил, както и профилът на системна безопасност на отделните компоненти са добре установени.

Биматопрост

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал. При изследвания на гризачи са наблюдавани видово-специфични аборти, при системни нива на експозиция 33 до 97 пъти по-високи от тези, постигнати при хора след окуларна експозиция.

Очното приложение на биматопрост при маймуни, в концентрации $\geq 0,03\%$ дневно, в продължение на 1 година е довело до повишена пигментация на ириса и обратими доза-зависими периокуларни ефекти, характеризиращи се с издаден горен и/или долен сулкус, и разширяване на палпебралната фисура. Повишената пигментация на ириса се причинява, вероятно, от повишеното стимулиране на продукцията на меланин в меланоцитите, а не поради повишаване на техния брой. Не са били наблюдавани функционални или микроскопични промени, свързани с наблюдаваните периокуларни ефекти и механизмът на действие при тези периокуларни промени не е известен.

Тимолол

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид

Натриев хлорид

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

Лимонена киселина монохидрат

Хлороводородна киселина, концентрирана, или натриев хидроксид (за коригиране на pH)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години.

4 седмици след първо отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели, непрозрачни бутилки от полиетилен, с ниска плътност (LDPE), с тъмно синя капачка от полиетилен с висока плътност (HDPE) на винт. Всяка бутилка има 3 ml обем на пълнене.

Налични са следните размери опаковки: картонени кутии, съдържащи 1 или 3 бутилки от 3 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
1A Eroilor Street
075100 Otopeni, Ilfov
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.2017

