

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІМОПТИК РОМФАРМ (BIMOPTIC ROMPHARM)

Склад:

діюча речовина: біматопрост;

1 мл розчину містить 0,3 мг біматопросту;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; натрію гідрофосфат, гептагідрат; кислота лимонна, моногідрат; натрію хлорид; натрію гідроксид 1 М або кислота хлористоводнева 1 М; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин, практично вільний від видимих частинок.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, які застосовують в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів.

Код АТХ S01E E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії, завдяки якому біматопрост знижує внутрішньоочний тиск у людини, полягає у підвищенні відтоку внутрішньоочної рідини через трабекулярну сітку і посиленні відтоку від увеосклеральних відділів ока. Зниження внутрішньоочного тиску починається приблизно через 4 години після першого застосування. Максимальний ефект досягається протягом приблизно 8-12 годин. Тривалість ефекту становить щонайменше 24 години.

Біматопрост є сильнодіючим засобом, що знижує внутрішньоочний тиск, належить до групи синтетичного простаміду, за хімічною структурою – до простагландину $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), не впливає ні на один з відомих типів рецепторів простагландину. Біматопрост вибірково імітує дію

нещодавно винайдених біологічно синтезованих речовин під назвою простаїди. Однак рецептор простаїду ще не був визначений за структурою.

Клінічна ефективність та безпека

Протягом 12-місячної монотерапії дорослих пацієнтів очними краплями біматопросту з дозуванням 0,3 мг/мл порівняно з тимололом, середня зміна внутрішньоочного тиску (ВОТ) порівняно з базовим рівнем, виміряним вранці о 8 годині, знаходилась у межах від -7,9 до -8,8 мм рт.ст. Під час кожного відвідування лікаря середні добові значення ВОТ, які вимірювалися протягом 12-місячного періоду, відрізнялися не більше ніж на 1,3 мм рт.ст. протягом дня і ніколи не перевищували 18,0 мм рт.ст.

У 6-місячному клінічному дослідженні з біматопростом 0,3 мг/мл порівняно з латанопростом статистично значуще зниження середнього ВОТ (з -7, 6 до -8, 2 мм рт.ст. для біматопросту порівняно з -6,0 до -7, 2 мм рт.ст. для латанопросту) спостерігалось у всіх відвідуваннях протягом усього дослідження. Гіперемія кон'юнктиви, ріст вій і свербіж очей були статистично значуще вищими при застосуванні біматопросту, ніж при застосуванні латанопросту, однак частота припинення лікування через небажані явища була низькою без статистично значущої різниці.

Порівняно з лікуванням тільки бета-блокатором, додаткова терапія бета-блокатором і біматопростом 0,3 мг/мл зменшила середній ранковий (08:00) внутрішньоочний тиск від -6,5 до -8,1 мм рт. ст.

Є обмежений досвід застосування у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою з псевдоексfolіативною та пігментною глаукомою, а також хронічною глаукомою із закритим кутом при відкритій іридотомії.

У клінічних дослідженнях не спостерігалось клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність біматопросту у дітей віком від 0 до 18 років не встановлена.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Під час досліджень *in vitro* біматопрост добре проникав у райдужну оболонку ока і склеру людини. При інстиляції в око у дорослих системна дія біматопросту дуже низька. Системної кумуляції не відзначено. При інстиляції розчину біматопросту 0,3 мг/мл по

1 краплі в обидва ока один раз на добу протягом 2 тижнів максимальна концентрація (C_{max}) біматопросту у плазмі крові досягалася протягом 10 хвилин після застосування і знижувалася до найнижчого рівня визначення (0,025 нг/мл) протягом 1,5 години після застосування.

Середні значення C_{max} і площі під кривою «концентрація-час» ($AUC_{0-24 \text{ год}}$) біматопросту були близькі на 7-й і 14-й день застосування та становили 0,08 нг/мл і 0,09 нг*год/мл відповідно, вказуючи на те, що рівноважна концентрація біматопросту досягалася протягом першого тижня місцевого застосування.

Розподіл

Біматопрост помірно розподіляється у тканинах організму, і об'єм системного розподілу при досягненні рівноважної концентрації препарату становив 0,67 л/кг. Біматопрост знаходиться переважно у плазмі крові. Зв'язок біматопросту з білками плазми крові становить приблизно 88 %.

Біотрансформація

Біматопрост є основною циркулюючою речовиною в крові після того, як він потрапляє в системний кровообіг після інстиляції. Потім біматопрост піддається окисненню,

N-діетилуванню і глюкуронуванню з утворенням різних метаболітів.

Елімінація

Біматопрост виводиться переважно нирками. Близько 67% препарату, введеного внутрішньовенно здоровим добровольцям, виводилося із сечею, а 25% – через травний тракт. Період напіввиведення біматопросту ($T_{1/2}$), визначений після його внутрішньовенного введення, становив приблизно 45 хвилин, а загальний кліренс – 1,5 л/год/кг.

Показники у пацієнтів літнього віку

При інстиляції розчину біматопросту 0,3 мг/мл у вигляді очних крапель два рази на добу середнє значення площі концентрації під кривою «концентрація-час» ($AUC_{0-24 \text{ год}}$) у пацієнтів літнього віку (у віці 65 років та старше) становить 0,0634 нг*год/мл біматопросту та є значно більшим, ніж у молодих здорових дорослих осіб – 0,0218 нг*год/мл. Однак ці дані не є клінічно вагомими через те, що системний вплив як на пацієнтів літнього віку, так і на молодих осіб залишався дуже малим після інстиляції в очі. Кумуляції біматопросту в крові не спостерігалось з часом, а профіль безпеки лікарського препарату був майже однаковим для пацієнтів літнього віку і молодих пацієнтів.

-

Доклінічні дані з безпеки

Ефекти в доклінічних дослідженнях спостерігалися лише при застосуванні доз, які значно перевищували рекомендовану дозу для людини, що вказує на незначну значущість для клінічного використання.

При очних інстиляціях мавпам біматопросту в концентрації $\geq 0,3$ мг/мл щодня протягом 1 року спостерігали гіперпигментацію райдужної оболонки та оборотні дозозалежні періокулярні ефекти, що характеризуються помітною верхньою та/або нижньою борозною та розширенням очної щілини. Гіперпигментація, очевидно, спричинена підвищенням стимуляції вмісту меланіну в меланоцитах, а не через збільшення кількості меланоцитів. Жодних функціональних або мікроскопічних змін, пов'язаних із періокулярними ефектами, не спостерігалось, а механізм дії періокулярних змін невідомий.

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* біматопрост не був мутагенним або канцерогенним.

Біматопрост не знижував фертильність щурів у дозах до 0,6 мг/кг/добу (що перевищує рекомендовану дозу для людини щонайменше в 103 рази). В експериментальних дослідженнях на щурах та мишах не спостерігалось ембріотоксичної або тератогенної дії,

негативного впливу на розвиток потомства внаслідок впливу доз, які принаймні у

860 разів або 1700 разів перевищували дозу, еквівалентну для людей. Ці дози призвели до системної дії, яка, щонайменше у 33 та 97 разів відповідно перевищували рекомендовану дозу для людини. У пери/постнатальних дослідженнях на щурах материнська токсичність призводила до скорочення терміну вагітності, внутрішньоутробної загибелі плода та зниження маси тіла дитинчат при дозі $\geq 0,3$ мг/кг/добу (що принаймні в 41 раз перевищує рекомендовану дозу для людини). Нейроповедінкові функції потомства не були порушені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів із хронічною відкритокутовою глаукомою і внутрішньоочною гіпертензією (як монотерапія або додаткова терапія до бета-адреноблокаторів).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

БІМОПТИК РОМФАРМ 0,3 мг/мл протипоказаний пацієнтам, у яких раніше була побічна реакція на бензалконію хлорид, що призвела до припинення застосування препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводили.

Не очікується жодної взаємодії, тому що системні концентрації біматопросту є надзвичайно низькими (менше 0,2 мг/мл) в організмі навіть після застосування розчину біматопросту у дозі 0,3 мг/мл у вигляді очних крапель.

Доклінічні дослідження показали, що біматопрост біотрансформується в організмі за допомогою будь-якого з чисельних ферментів і шляхів метаболізму та не впливає на печінкові ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів.

У ході клінічних досліджень розчин біматопросту у вигляді очних крапель застосовували одночасно з декількома різними офтальмологічними бета-адреноблокаторами без ознак взаємодії.

Одночасне застосування препарату біматопросту і препаратів для лікування глаукоми, крім топічних бета-адреноблокаторів, не вивчали під час додаткової терапії глаукоми.

Існує імовірність для зменшення ефекту зниження ВОТ аналогів простагландинів (наприклад, біматопрост) у пацієнтів з глаукомою або внутрішньоочною гіпертензією при застосуванні з

іншими аналогами простагландинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Офтальмологія

До початку лікування пацієнти повинні бути проінформовані про можливість розвитку простагландин асоційовану періорбітопатію (**ПАП**), та підвищеної пігментації райдужної оболонки ока, оскільки вони спостерігалися під час лікування біматопростом. Деякі з цих змін можуть бути постійними і можуть призвести до **порушення поля зору** і відмінностей у зовнішньому вигляді між очима, якщо лікувати тільки одне око (див. розділ «Побічні реакції»).

Оскільки після лікування очними краплями біматопросту у дозуванні 0,3 мг/мл нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) повідомляли про випадки кістозного макулярного набряку, пацієнтам із відомими факторами ризику розвитку макулярного набряку (наприклад, з афакією та псевдофакією з розривом задньої капсули кришталика) препарат слід застосовувати з обережністю.

Існують поодинокі спонтанні повідомлення про реактивацію попередніх інфільтратів рогівки або очних інфекцій при застосуванні очних крапель біматопросту в дозуванні 0,3 мг/мл. Пацієнтам із попередньою історією значних очних вірусних інфекцій (наприклад, із простим герпесом) або увеїтом/іритом препарат слід застосовувати з обережністю.

Застосування біматопросту не вивчали у пацієнтів із запальними захворюваннями очей, неоваскулярною, запальною, закритокутовою глаукомою, уродженою глаукомою або вузькокутовою глаукомою.

Шкіра

На ділянках, де розчин препарату біматопросту знаходиться у постійному контакті з поверхнею шкіри, можливий ріст волосся. Тому важливо застосовувати препарат згідно з інструкцією та уникати його контакту зі щогою або іншими ділянками шкіри.

Респіраторні розлади

Застосування очних крапель біматопросту 0,3 мг/мл не вивчали у пацієнтів із розладами дихальної функції. В той час, коли існує обмежена інформація щодо лікування препаратом пацієнтів з астмою або хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) в анамнезі, у післяреєстраційній практиці є повідомлення про загострення астми, задишку та ХОЗЛ, а також про нові випадки астми. Частота виникнення цих симптомів не встановлена. Пацієнтам із ХОЗЛ, астмою або розладами дихальної функції, зумовленими іншими причинами, препарат слід застосовувати з обережністю.

Кардіоваскулярні розлади

Застосування біматопросту не вивчали у пацієнтів із блокадою серця серйознішою, ніж 1-го ступеня, або із неконтрольованою застійною серцевою недостатністю. Існує обмежена кількість спонтанних повідомлень про випадки брадикардії або артеріальної гіпотензії при застосуванні очних крапель біматопросту у дозуванні 0,3 мг/мл. Тому пацієнтам зі схильністю до низької

частоти серцевих скорочень та низького артеріального тиску препарат слід застосовувати з обережністю.

Інша інформація

У дослідженнях лікування пацієнтів із глаукомою або очною гіпертензією очними краплями біматопросту у дозуванні 0,3 мг/мл було показано, що застосування більше 1 дози біматопросту на добу може зменшити ефект зниження ВОТ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти, які застосовують біматопрост разом з іншими аналогами простагландинів, повинні перебувати під медичним наглядом для виявлення змін ВОТ.

БІМОПТИК РОМФАРМ містить консервант бензалконію хлорид, який може абсорбуватися м'якими контактними лінзами. Через присутність бензалконію хлориду може також спостерігатися подразнення очей та знебарвлення м'яких контактних лінз. Контактні лінзи слід знімати перед закапуванням і повторно вставляти не раніше, ніж через 15 хвилин після застосування препарату.

Повідомляли, що бензалконію хлорид, який зазвичай використовується як консервант в офтальмологічних препаратах, спричиняє крапчасту кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Оскільки БІМОПТИК РОМФАРМ містить бензалконію хлорид, при частому або тривалому застосуванні препарату пацієнти з сухістю очей або з пошкодженою рогівкою повинні перебувати під наглядом. Існують повідомлення про випадки бактеріального кератиту, пов'язані із застосуванням багатодозових контейнерів з місцевими офтальмологічними препаратами. Такі контейнери були ненавмисно контаміновані пацієнтами, які у більшості випадків мали супутні захворювання очей. Пацієнти із пошкодженням поверхні очного епітелію мають більший ризик розвитку бактеріального кератиту.

Пацієнтів слід проінструктувати про те, що наконечник флакона-крапельниці не повинен контактувати з оком, навколишніми поверхнями, щоб уникнути травм ока та мікробного забруднення розчину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає адекватних даних щодо застосування біматопросту вагітним жінкам.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, яка мала токсичний ефект для самки, при застосуванні препарату у великих дозах (див. розділ «Доклінічні дані безпеки»).

Біматопрост не слід застосовувати у період вагітності, тільки у разі нагальної потреби, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає біматопрост у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що біматопрост проникає в грудне молоко. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування препаратом потрібно приймати, беручи до уваги переваги грудного годування для дитини і користі від лікування для жінки.

Дані щодо впливу біматопросту на фертильність людини відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Біматопрост має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Як і у випадку застосування інших очних крапель, якщо після інстиляції виникає тимчасова нечіткість зору, пацієнту необхідно зачекати, поки зір відновиться, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати дорослим: по 1 краплі закапувати в уражене око (очі) 1 раз на добу, ввечері.

Доза не повинна перевищувати 1 введення 1 раз на добу, оскільки частіше застосування препарату може зменшити ефект зниження підвищеного внутрішньоочного тиску.

Якщо пацієнт застосовує більше ніж один місцевий офтальмологічний препарат, необхідно робити 5-хвилинну перерву між кожною інстиляцією.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти з ураженням печінкової або ниркової функції

Лікування біматопростом пацієнтів з ураженням ниркової функції або з помірним чи тяжким ураженням печінкової функції не вивчали, тому таким пацієнтам препарат слід застосовувати з обережністю. У пацієнтів із легкими захворюваннями печінки в анамнезі або з відхиленнями від норми початкових показників аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або білірубіну застосування очних крапель біматопросту у дозуванні 0,3 мг/мл протягом 24 місяців не спричиняло негативного впливу на печінкову функцію.

Діти.

Ефективність і безпеку застосування препарату у дітей не вивчали (віком до 18 років).

Передозування.

Про випадки передозування препарату не повідомляли. При місцевому застосуванні у вигляді

очних крапель передозування малоімовірне.

У випадку передозування потрібна підтримуюча та симптоматична терапія.

Побічні реакції.

У клінічних дослідженнях понад 1800 пацієнтів отримували лікування очними краплями біматопрост 0,3 мг/мл, розчин. При об'єднанні даних III фази монотерапії та додаткового застосування біматопросту 0,3 мг/мл очних крапель, розчин, найчастіше повідомляли про небажані явища, пов'язані з лікуванням:

- зростання вій до 45 % протягом першого року, при цьому частота нових повідомлень зменшилася до 7 % в 2 роки і 2 % в 3 роки;
- гіперемія кон'юнктиви (здебільшого незначна і, як вважають, незапального характеру) у 44 % у перший рік із частотою нових повідомлень про зниження до 13 % через 2 роки та 12 % через 3 роки;
- свербіж очей у 14 % пацієнтів протягом першого року, при цьому частота нових повідомлень знижується до 3 % через 2 роки та 0 % через 3 роки.

Менше 9 % пацієнтів припинили лікування через будь-яку побічну реакцію протягом першого року, причому частота додаткових випадків припинення прийому препарату становила 3 % протягом 2 і 3 років.

Під час клінічних випробувань очних крапель біматопрост 0,3 мг/мл, розчину, або у постмаркетинговий період були зареєстровані наступні побічні реакції. Більшість із них були очними, легкими або помірними, і жодна з них не була серйозною.

Побічні реакції представлено відповідно до класифікації систем органів, у порядку зменшення їх клінічної значущості: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (неможливо оцінити на підставі доступних даних).

Система органів	Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	Часто	Головний біль
	Нечасто	Запаморочення
З боку органів зору	Дуже часто	Гіперемія кон'юнктиви, свербіж очей, ріст вій, періорбітопатія, спричинена аналогами простагландинів
	Часто	Поверхневий крапчастий кератит, ерозія рогівки, печіння в очах, подразнення ока, алергічний кон'юнктивіт, блефарит, погіршення гостроти зору, астенопія, набряк кон'юнктиви, відчуття стороннього тіла, сухість очей, біль в оці, світлобоязнь, слъозотеча, виділення з очей, порушення/затуманення зору, гіперпигментація райдужної оболонки, потемніння вій, свербіж повік, еритема повік

Система органів	Частота	Побічна реакція
	Нечасто	Крововилив у сітківку, увеїт, кістозний макулярний набряк, ірит, блефароспазм, ретракція повік, періорбітальна еритема, набряк повік
	Невідомо	Дискомфорт в очах
З боку судинної системи	Часто	Підвищений артеріальний тиск
З боку органів дихання, торакальні і медіастинальні порушення	Невідомо	Астма, загострення астми, загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та задишка
Шлунково-кишкові розлади	Нечасто	Нудота
З боку шкіри та її похідних	Часто	Пігментація шкіри навколо очей
	Нечасто	Аномальний ріст волосся (гірсутизм)
	Невідомо	Зміна кольору шкіри (навколо очей)
Загальні порушення і зміни у місці введення	Нечасто	Астенія
Дослідження	Часто	Порушення функції печінки
З боку імунної системи	Невідомо	Реакція гіперчутливості, у тому числі ознаки та симптоми алергії очей та алергічного дерматиту

Опис окремих побічних реакцій

Простангладин асоційована періорбітопатія

Аналоги простагландинів, включаючи біматопрост, можуть спричиняти періорбітальні ліподистрофічні зміни, які можуть призвести до поглиблення очної борозни, птозу, енофтальму, ретракції повік, інволюції дерматохалазису та нижнього склерального показу. Зміни зазвичай слабо виражені, можуть виникати вже через місяць після початку лікування біматопростом і можуть спричиняти погіршення поля зору навіть при відсутності ознак пацієнта. ПАП також асоціюється з періокулярною гіперпігментацією або знебарвленням шкіри і гіпертрихозом. Було відзначено, що всі зміни частково або повністю оборотні після припинення прийому препарату або переходу на альтернативні методи лікування.

Гіперпігментація райдужної оболонки

Підвищена пігментація райдужної оболонки, швидше за все, буде постійною. Зміна пігментації відбувається через збільшення вмісту меланіну в меланоцитах, а не через збільшення кількості меланоцитів. Довгострокові наслідки збільшення пігментації райдужної оболонки невідомі. Зміни кольору райдужної оболонки, що спостерігаються при офтальмологічному введенні біматопросту, можуть бути непомітні протягом декількох місяців або років. Як правило, коричнева пігментація навколо зіниці поширюється концентрично до периферії райдужної оболонки, і вся райдужна оболонка або її частини стають більш коричневими. Ні невуси, ні веснянки на райдужній оболонці ока не схильні до впливу лікування. При застосуванні біматопросту 0,3 мг/мл очних крапель, розчину, через 12 місяців частота виникнення гіперпігментації райдужки становила 1,5% (див. розділ «Побічні реакції») і не збільшилася після 3 років лікування.

Побічні реакції, про які повідомляли для очних крапель, що містять фосфати

Дуже рідко, у деяких пацієнтів зі значними пошкодженнями рогівки, повідомляли про випадки кальцифікації рогівки, пов'язані із застосуванням очних крапель, що містять фосфати.

Повідомлення про можливі побічні реакції

Повідомлення про можливі побічні реакції, виявлені після реєстрації лікарського засобу, мають важливе значення. Це дає змогу постійно контролювати співвідношення ризик/користь застосування препарату. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які можливі побічні явища через національну систему звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Термін зберігання препарату після першого розкриття флакона становить 28 діб.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання препарату не передбачені.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 мл у флаконі зі вставленою крапельницею та кришкою, що нагвинчується, з контролем першого розкриття.

По 1 або 3 флакони у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

К.Т. РОМФАРМ КОМПАНІ С.Р.Л.

(S.C. ROMPHARM COMPANY S.R.L.)

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ероілор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія – будівля Ромфарм 1 і Ромфарм 2.

(Eroilor str., No 1A, Otopeni city, 075100, county Ilfov, Romania – building Rompharm 1 and Rompharm 2)