

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІМОПТИК ПЛЮС РОМФАРМ

Склад:

діючі речовини: біматопрост, тимолол (у формі тимололу малеату);

1 мл крапель очних, розчину містить біматопросту 0,3 мг; тимололу 5,0 мг (у формі тимололу малеату 6,8 мг);

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; динатрію гідрофосфат гептагідрат; натрію хлорид; бензалконію хлорид; 1 М розчин натрію гідроксиду або кислоти хлористоводневої; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або світло-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні та міотичні засоби. Бета-адреноблокатори. Тимолол, комбінації.

Код АТХ S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бімоптик Плюс Ромфарм – комбінований лікарський засіб, до складу якого входять біматопрост і тимололу малеат, що знижують високий внутрішньоочний тиск (ВОТ) за рахунок спільної дії, яка дає змогу досягти більш вираженого ефекту порівняно з ефектом кожної з речовин окремо. Бімоптик Плюс Ромфарм є швидкодіючим препаратом.

Біматопрост є потужною очною гіпотензивною діючою речовиною.

Біматопрост – офтальмологічний засіб, що знижує ВОТ, належить до групи синтетичного простагмиду, за хімічною структурою – до простагландинів F_{2α} (PGF_{2α}); біматопрост не впливає ні на один з відомих типів рецепторів простагландину.

Біматопрост вибірково імітує ефекти нововиявлених біосентизованих речовин – простагмідів. Рецептори простагмідів, однак, досі структурно не ідентифіковані.

Механізм зниження ВОТ біматопросту включає посилення відтоку внутрішньоочної рідини через трабекулярні носослізні канали і від увеосклеральних відділів ока.

Тимолол – неселективний бета₁- та бета₂-адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної і мембраностабілізуючої, прямої депресивної дії на міокард або місцевої анестезії дії.

Тимолол знижує ВОТ за рахунок зменшення продукування внутрішньоочної рідини. Точний механізм дії тимололу не встановлений, можливо, він пов'язаний із пригніченням синтезу циклічного аденозинмонофосфату (ц-АМФ) і спричиняється ендогенною стимуляцією бета-адренергічних рецепторів.

Клінічні ефекти.

Здатність препарату біматопрост/тимолол знижувати ВОТ не поступається результатам, отриманим під час додаткової терапії із застосуванням біматопросту (1 раз на добу) та тимололу (2 рази на добу).

Згідно з опублікованими даними стосовно біматопрост/тимолол вважається, що застосування засобу ввечері може бути більш ефективним для зниження ВОТ, аніж застосування вранці. Однак слід враховувати імовірність комплаєнсу, обираючи ранішній або вечірній час застосування препарату.

Діти

Безпека та ефективність фіксованої комбінації біматопрост/тимолол у дітей віком від 0 до 18 років не встановлені.

Фармакокінетика.

Лікарський засіб Бімоптик Плюс Ромфарм

Концентрації біматопросту та тимололу у плазмі крові визначалися у ході перехресного дослідження, під час якого монотерапія порівнювалася із застосуванням препарату біматопрост/тимолол у здорових добровольців.

Системна абсорбція препарату мінімальна, не відрізняється як при комбінованому лікуванні, так і при прийомі кожного з компонентів препарату окремо.

За результатами двох досліджень тривалістю 12 місяців, під час яких вимірювалося системне поглинання, не спостерігалася кумуляція жодного компоненту.

Біматопрост

У дослідженнях *in vitro* біматопрост добре проникав у рогівку ока і склеру. При місцевому застосуванні очних крапель біматопросту спільна системна дія є дуже низькою, без кумуляції. При інстиляції 0,03 % розчину біматопросту по 1 краплі в обидва ока 1 раз на добу протягом 2 тижнів у здорових добровольців максимальна концентрація біматопросту у плазмі крові досягалася протягом 10 хвилин після застосування і протягом 1,5 години його концентрація в плазмі крові знижувалася нижче рівня визначення (0,025 нг/мл). Середні значення $C_{\max}$ і площі під кривою «концентрація-час» ($AUC_{0-24 \text{ год}}$) біматопросту були подібними 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.

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

Біματοпрост інтенсивно не метаболізується у людському органі та є одною з основних циркулюючих речовин у крові при потраплянні у системний кровотік після місцевого застосування. Після цього біματοпрост піддається глюкуронуванню, окисненню, N-діетилюванню та дезамідуванню з утворенням різних метаболітів.

Біματοпрост насамперед виводиться із сечею: приблизно 67 % дози біματοпросту, введеної внутрішньовенно, виводилося із сечею, 25 % дози виводилося через шлунково-кишковий тракт. Період напіввиведення, що визначався після внутрішньовенного введення, становив приблизно 45 хвилин; загальний кліренс з плазми крові становив 1,5 л/год/кг.

Пацієнти літнього віку

Після щоденного застосування 2 рази на добу середнє значення площі під кривою «концентрація-час» ($AUC_{0-24 \text{ год}}$) становило 0,0634 нг•год/мл у пацієнтів літнього віку (віком 65 років і старше) і було статистично значно вищим, ніж у молодих суб'єктів (0,0218 нг•год/мл). Однак цей висновок не вважається клінічно значущим, оскільки системний вплив як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку був незначним у разі застосування крапель очних. З часом не спостерігалось накопичення біματοпросту у крові, відзначалась однакова ефективність та безпека застосування препарату як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку.

Тимолол

У хворих, яким проводили хірургічне лікування катаракти, після інстиляції очних крапель у вигляді 0,5 % розчину пік концентрації тимололу у внутрішньоочній рідині через 1 годину становив 898 нг/мл.

Деяка кількість речовини препарату потрапляє у системний кровотік і метаболізується печінкою. Період напіврозпаду тимололу у плазмі крові становить приблизно 4–6 годин. Тимолол частково метаболізується печінкою, а його метаболіти виводяться нирками. Тимолол незначною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження токсичності повторних доз біματοпрост/тимолол для очей не виявили особливої небезпеки для людини. Очний та системний профіль безпеки окремих компонентів добре встановлений.

Біματοпрост

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі традиційних досліджень безпеки з фармакології, генотоксичності, канцерогенного потенціалу. Дослідження на гризунах призвели до видоспецифічного абортів при рівнях системного впливу, що в 33-97 разів перевищували рівень, досягнутий у людей після очного введення.

Мавпи, яким місцево застосовували 0,03% очні краплі біματοпросту щодня протягом 1 року,

мали підвищення пігментації райдужки та зворотні дозозалежні періокулярні ефекти, що характеризуються помітною верхньою та/або нижньою борозною та розширенням очної щілини. Підвищення пігментації райдужки, очевидно, спричинене підвищеною стимуляцією виробництва меланіну в меланоцитах, а не збільшенням кількості меланоцитів. Жодних функціональних чи мікроскопічних змін, пов'язаних із періокулярними ефектами, не спостерігалось, а механізм дії навколоочних змін невідомий

Тимолол

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу, токсичності для репродуктивної функції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів із відкритокутовою глаукомою або внутрішньоочною гіпертензією при недостатній ефективності монотерапії препаратами групи бета-адреноблокаторів або аналогів простагландину для місцевого застосування.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до тимололу, біматопросту та/або допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Синдром підвищеної реактивності дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму у стадії загострення і перенесені епізоди в анамнезі, тяжкі хронічні обструктивні бронхо-легеневі (ХОЗЛ) захворювання.

Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II і III ступенів, що не контролюється за допомогою кардіостимулятора, клінічно виражена серцева недостатність, кардіогенний шок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень взаємодії фіксованої комбінації біматопросту/тимололу у формі очних крапель не проводили.

Антигіпертензивні/серцеві глікозиди. Існує можливість адитивних ефектів, що здатні призвести до артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, при одночасному застосуванні очних крапель, що містять бета-адреноблокатори, і блокаторів кальцієвих каналів, гуанетидину, бета-блокаторів, парасимпатоміметиків, протиаритмічних препаратів (включаючи аміодарон) та глікозидів дигіталісу.

Інгібітори CYP2D6. Повідомляли про випадки посилення системної бета-блокади (наприклад, зниження частоти серцевих скорочень, депресія) під час комбінованого лікування із

застосуванням інгібіторів CYP2D6 (наприклад хінідину, флуоксетину, пароксетину) і тимололу.

Мідріатичні речовини. Розширення зіниці в результаті одночасного застосування очних бета-блокаторів та адреналіну (епінефрину) спостерігалось рідко.

Особливості застосування.

Як і інші офтальмологічні лікарські препарати, біматопрост/тимолол може проникати в системний кровотік. Не спостерігалось посилення системної абсорбції окремих діючих речовин. Через присутність тимололу, бета-адренергічного компонента, можуть спостерігатися аналогічні типи серцево-судинних, легеневих та інших побічних реакцій, як при застосуванні системних бета-блокаторів. Частота виникнення побічних реакцій при місцевому призначенні препарату нижча, ніж при системному застосуванні. Інформацію про зниження системної абсорбції див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Препарат біматопрост/тимолол слід з обережністю призначати:

- пацієнтам з гострим запаленням очей (наприклад, при увеїті) з огляду на можливість посилення запалення;
- пацієнтам із ризиком виникнення набряку макули, включаючи цистойдний макулярний набряк. Бімоптик Плюс Ромфарм слід з обережністю застосовувати пацієнтам з афакією, псевдофакією із розривом задньої капсули кришталика, пацієнтам із відомим ризиком виникнення набряку макули (наприклад, після інтраокулярних операцій, при оклюзії вен сітківки, запальних захворюваннях ока і діабетичній ретинопатії).

Серцеві захворювання. Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала та серцева недостатність) та гіпотензивною терапією бета-блокаторами слід пройти ретельне обстеження. Рекомендовано розглянути терапію із застосуванням інших активних речовин.

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями повинні бути під наглядом з метою виявлення ознак погіршення цих захворювань та побічних реакцій.

Через негативний вплив на час проведення імпульсу пацієнтам із блокадою серця першого ступеня бета-блокатори слід застосовувати дуже обережно.

Судинні розлади. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями/розладами периферичного кровообігу (наприклад, серйозні форми хвороби Рейно або синдром Рейно).

Порушення з боку дихальної системи. Повідомляли про розлади з боку дихальної системи, в т.ч. летальні внаслідок бронхоспазму, у пацієнтів, хворих на астму, після застосування деяких офтальмологічних бета-блокаторів.

Бімоптик Плюс Ромфарм слід з обережністю призначати пацієнтам із хронічними обструктивними бронхо-легеневими захворюваннями (ХОЗЛ) легкого або середнього ступеня тяжкості і лише за умови, що очікувана користь перевищує потенційний ризик для пацієнта.

Ендокринні розлади. Препарати, що є блокаторами бета-адренергічних рецепторів, повинні обережно застосовувати пацієнти зі спонтанною гіпоглікемією або пацієнти з нестабільним

діабетом, оскільки бета-блокатори можуть маскувати ознаки та симптоми гострої гіпоглікемії.

Бета-адренергічні блокатори можуть також маскувати ознаки гіпертиреозу.

Захворювання рогівки. Блокатори бета-адренорецепторів для офтальмологічного застосування можуть спричиняти сухість очей, тому слід з обережністю призначати їх пацієнтам із захворюваннями рогівки.

Анафілактичні реакції. При застосуванні бета-адреноблокаторів пацієнтам з atopічними захворюваннями або з тяжкими анафілактичними реакціями на широкий спектр алергенів в анамнезі можуть бути більш сприйнятливими до повторного введення таких алергенів і не реагувати на звичайну дозу адреналіну, що використовується для лікування анафілактичних реакцій.

Відшарування сітківки. Повідомляли про відшарування сітківки при застосуванні препаратів, що пригнічують виділення рідини (наприклад, тимолол, ацетазоламід) після процедур фільтрації.

Хірургічна анестезія. Бета-блокуючі офтальмологічні препарати можуть блокувати дію системних бета-агоністів, наприклад адреналіну. При прийомі пацієнтом тимололу слід повідомити про це анестезіолога.

Вплив на функції печінки. У пацієнтів із захворюванням печінки легкого перебігу або початковою підвищеною активністю ферментів печінки – аланінової трансамінази (АЛТ), аспарагінової трансамінази (АСТ) та/або загального білірубіну – біматопрост не впливає на функцію печінки протягом періоду вивчення тривалістю понад 24 місяці.

Невідомо про побічні реакції, у разі застосування очного тимололу, на функції печінки.

Порушення з боку органів зору. Перед початком лікування пацієнтів слід поінформувати про можливий ріст вій, потемніння повік або періокулярної зони та посилення пігментації райдужної оболонки ока (коричневого кольору), оскільки такі реакції спостерігалися під час лікування біматопростом та Бімоптик Плюс Ромфарм. Підвищена пігментація райдужки може набутися постійного характеру і може призвести до відмінностей між виглядом очей, якщо лікувалося лише одне око. Після припинення застосування Бімоптик Плюс Ромфарм пігментація райдужки може бути постійною.

У результаті лікування препаратом тривалістю 12 місяців пігментація райдужної оболонки відзначена в 0,2 % хворих. А в результаті лікування тривалістю 12 місяців лише біматопростом у вигляді очних крапель – у 1,5 %, подальше збільшення частоти цього ефекту не спостерігалось протягом 3 років терапії. Посилення пігментації райдужної оболонки ока зумовлене збільшенням вмісту меланіну в меланоцитах, а не збільшенням їх кількості. Про довгостроковий ефект підвищеної пігментації райдужної оболонки невідомо. Зміна кольору райдужної оболонки під час лікування біматопростом у вигляді очних крапель може не проявлятися протягом терміну від декількох місяців до декількох років. Лікування не впливає на родимі плями та плямки райдужної оболонки. У деяких пацієнтів зникала пігментація шкіри навколо очей.

До початку лікування пацієнти повинні бути проінформовані про можливість розвитку простагландин-асоційованої періорбітопатії (ПАП) та підвищеної пігментації райдужної оболонки ока, оскільки ці порушення спостерігалися під час лікування препаратом Бімоптик Плюс Ромфарм. Деякі з цих порушень можуть бути необоротними і спричинити зміни поля зору і відмінності у зовнішньому вигляді між очима, якщо лікувати тільки одне око (див. «Побічні

реакції»).

Порушення з боку шкіри.

Можливий ріст волосся в зонах, де Бімоптик Плюс Ромфарм неодноразово вступає у контакт з поверхнею шкіри. Тому важливо застосовувати препарат Бімоптик Плюс Ромфарм відповідно до інструкції, щоб уникнути його стикання по щоці або по інших ділянках шкіри.

Інші бета-адреноблокатори. Влив на ВОТ або відомі ефекти системної бета-блокади можуть бути посилені, якщо тимолол призначати пацієнтам, які вже приймали системні бета-блокуючі препарати. Слід дуже уважно спостерігати за реакцією таких пацієнтів на лікування. Одночасне застосування двох бета-адренергічних блокуючих засобів місцевої дії не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини.

Консервант бензалконію хлорид, який входить до складу препарату Бімоптик Плюс Ромфарм, може спричиняти подразнення очей.

Пацієнтів, які носять м'які контактні лінзи, потрібно повідомити про те, що їх слід зняти до інстиляції препарату, а одягнути їх знову можна через 15 хвилин після застосування очних крапель.

Бензалконію хлорид може знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту препарату з м'якими контактними лінзами.

Повідомляли, що бензалконію хлорид може спричиняти точкову кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Тому слід контролювати стан пацієнтів із синдромом «сухого ока» або з ушкодженою рогівкою, якщо їм часто або тривалий час застосовувати Бімоптик Плюс Ромфарм.

Інше.

Не досліджували застосування препарату пацієнтам із запальними захворюваннями очей, неоваскулярною, запальною, закритокутовою глаукомою, вродженою глаукомою та вузькокутовою глаукомою.

За результатами досліджень 0,03 % офтальмологічного розчину біматопросту, у пацієнтів із глаукомою та очною гіпертензією було продемонстровано, що часте застосування більше однієї дози біматопросту на добу може зменшити гіпотензивний ефект. Пацієнтам, які застосовують Бімоптик Плюс Ромфарм з іншими аналогами простагландину, слід контролювати зміни ВОТ.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достатніх даних щодо застосування фіксованої комбінації біматопросту/тимололу вагітним жінкам немає. Бімоптик Плюс Ромфарм слід застосовувати у період вагітності лише у випадку крайньої необхідності. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Біματοпрост

Достатніх клінічних даних щодо застосування вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності при застосуванні високих доз (див. «Доклінічні дані з безпеки»).

Тимолол

Епідеміологічні дослідження не виявили мальформативних ефектів, але показали ризик затримки внутрішньоутробного розвитку при пероральному застосуванні бета-блокаторів. Крім того, у новонароджених спостерігалися симптоми бета-блокади (наприклад брадикардія, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність та гіпоглікемія), якщо бета-блокатори застосовували до пологів. З огляду на це, новонароджений повинен знаходитись під ретельним наглядом протягом перших днів життя. Дослідження на тваринах із застосуванням тимололу показали репродуктивну токсичність при дозах, значно вищих за ті, які застосовували б у клінічній практиці доз (див. «Доклінічні дані з безпеки»).

Годування груддю

Тимолол

Бета-блокатори проникають у грудне молоко. Однак при застосуванні терапевтичних доз тимололу у вигляді очних крапель присутність значної кількості речовини у грудному молоці, що спричиняла б клінічні симптоми блокади бета-адренергічних рецепторів у новонароджених, є малоймовірною. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Біματοпрост

Невідомо, чи проникає біματοпрост у грудне молоко людини, але дослідження на щурах показали наявність біматопросту у молоці годуючих щурів. Бімоптик Плюс Ромфарм не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Даних щодо впливу препарату на фертильність людини немає.

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

Бімоптик Плюс Ромфарм має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Як і при застосуванні інших офтальмологічних препаратів, якщо при закапуванні виникає тимчасове затуманення зору, слід зачекати, поки зір відновиться, перед тим як керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Бімоптик Плюс Ромфарм застосовувати місцево в око.

Дозування

Рекомендоване дозування для дорослих (включаючи людей похилого віку)

Рекомендована доза – 1 крапля у кон'юнктивальний мішок ураженого ока 1 раз на добу, вранці або ввечері. Слід застосовувати в один і той же час щодня.

Існуючі літературні дані свідчать про те, що вечірнє дозування може бути більш ефективним для зниження ВОТ, ніж ранкове дозування. Однак при виборі дозування вранці чи ввечері слід враховувати ймовірність комплаєнсу (див. «Фармакодинаміка»).

Якщо введення чергової дози пропущено, наступну дозу препарату слід вводити як заплановано. Не рекомендується перевищувати дозу – 1 введення 1 раз на добу, доза не повинна перевищувати одну краплю в уражене око (очі) щодня.

Проведення носослізної оклюзії або закриття очей протягом 2 хвилин може призвести до зниження системної абсорбції. Це, у свою чергу, може призвести до зниження системних побічних ефектів і до збільшення місцевої активності препарату.

Спосіб застосування

Якщо застосовувати препарат з іншими офтальмологічними препаратами, необхідно робити 5-хвилинну перерву між інстиляціями кожного з лікарських засобів.

Щоб уникнути травми очей і забруднення очних крапель, слід уникати контакту краю дозатора флакона з оком або прилеглими тканинами.

Ниркова та печінкова недостатність.

Бімоптик Плюс Ромфарм не досліджувався у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю. Тому слід бути обережними при лікуванні таких пацієнтів.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату пацієнтам літнього віку є аналогічними таким щодо дорослих пацієнтів.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування препарату Бімоптик Плюс Ромфарм дітям від 0 до 18 років не досліджували, дані відсутні.

Препарат не слід призначати пацієнтам віком до 18 років.

Передозування.

Місцеве передозування біматопросту/тимололу мало ймовірно і не пов'язане з токсичністю.

Про випадки передозування препарату Бімоптик Плюс Ромфарм у людей повідомлень не надходило.

У разі передозування слід застосувати симптоматичну та підтримуючу терапію.

Біматопрост

Якщо пацієнт випадково проковтнув препарат Бімоптик Плюс Ромфарм, наступна інформація може бути корисною: у двотижневих дослідженнях перорального прийому на щурах і мишах дози біматопросту до 100 мг/кг/день не викликали жодної токсичності. Ця доза виражається в мг/м² та щонайменше в 70 разів перевищує випадкову дозу одного флакону Бімоптик Плюс Ромфарм для дитини вагою 10 кг.

Тимолол

При передозуванні тимололу спостерігаються такі симптоми: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, головний біль, запаморочення, задишка, зупинка серця. У разі ниркової недостатності тимолол повністю не виводиться при гемодіалізі. Дослідження пацієнтів з нирковою недостатністю показало, що тимолол погано піддається діалізу.

Побічні реакції.

Результати дослідження безпеки препарату.

Побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних досліджень із застосуванням препарату біматопрост/тимолол, обмежувалися побічними реакціями, які були виявлені раніше під час застосування активних речовин – біматопросту та тимололу – окремо. Під час клінічних досліджень не спостерігалось нових побічних реакцій, характерних лише для препарату біматопрост/тимолол.

Більшість побічних реакцій, які спостерігалися під час клінічних досліджень із застосуванням препарату біматопрост/тимолол, стосувалися ока, були слабкими за тяжкістю. Жодна з побічних реакцій не була тяжкою. Згідно з клінічними даними за 12 місяців, найчастішою побічною реакцією була кон'юнктивальна гіперемія (у більшості випадків дуже легка або помірна та, імовірно, незапальної природи), яка спостерігалася у приблизно 26 % пацієнтів та призвела до припинення прийому в 1,5 % пацієнтів.

Перелік побічних реакцій зазначено у таблицях наведених нижче.

У таблиці 1 наведено побічні реакції, про які повідомляли протягом клінічних досліджень застосування препарату біматопрост/тимолол або у післяреєстраційний період (для кожної частоти побічні реакції наведено за формою прояву – від сильної до легкої).

Частоту виникнення побічних реакцій визначено за такими критеріями:

Дуже часто	>1/10
Часто	≥1/100 до <1/10
Нечасто	≥1/1000 до <1/100
Рідко	≥1/10000 до <1/1000
Дуже рідко	<1/10 000
Невідомо	Частоту неможливо визначити на підставі отриманих даних.

Таблиця 1

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
<i>З боку імунної системи</i>	Невідомо	Реакції підвищеної чутливості, включаючи ознаки або симптоми алергічного дерматиту, ангіоневротичний набряк, очну алергію
<i>Психічні розлади</i>	Невідомо	Безсоння, кошмари
<i>З боку центральної нервової системи</i>	Часто	Головний біль
<i>З боку органів зору</i>	Невідомо	Дисгевзія, запаморочення
	Дуже часто	Кон'юнктивальна гіперемія
	Часто	Поверхневий кератит, ерозія рогівки, відчуття печіння, подразнення кон'юнктиви, свербіж, відчуття печіння в очах, відчуття чужорідного тіла, сухість слизової оболонки очей, еритема повік, біль в очах, фотофобія, виділення з очей, порушення зору, свербіж повік, погіршення гостроти зору, блефарит, набряк повіки, подразнення очей, підвищена слюзотеча, ріст вій
	Нечасто	Ірит, подразнення слизової оболонки очей, набряк кон'юнктиви, біль повіки, астенопія, трихіаз, гіперпигментація райдужної оболонки, періорбітальні зміни та зміни повік, пов'язані з атрофією періорбітального жиру та шкіри ущільнення, що призводить до поглиблення борозни повік, птоз повік, енофтальм, лагофтальм і ретракція повік, зміна кольору вій (потемніння)
	Невідомо	Кістозний макулярний набряк, набряк очей, затуманення зору, дискомфорт в оці
<i>Серцеві розлади</i>	Невідомо	Брадикардія
<i>Судинні розлади</i>	Невідомо	Гіпертонія
<i>З боку органів дихання</i>	Часто	Риніт
	Нечасто	Задишка
	Невідомо	Бронхоспазм (переважно у пацієнтів з уже існуючим бронхоспастичним синдромом), астма
<i>З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини</i>	Часто	Пігментація повік, гірсутизм, гіперпигментація шкіри навколо ока
<i>Загальні порушення</i>	Невідомо	Алопеція, знебарвлення шкіри навколо ока
	Невідомо	Підвищена втомлюваність

Як і інші офтальмологічні препарати місцевої дії, Бімоптик Плюс Ромфарм потрапляє у системний кровотік. Поглинання тимололу може спричиняти такі ж побічні реакції, як і у разі застосування системних бета-блокаторів. Частота системних побічних реакцій на лікарський засіб після місцевого застосування в око нижча, ніж у разі системного прийому. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Додаткові побічні реакції, які спостерігалися під час застосування активних речовин (біматопросту або тимололу) та можуть потенційно спостерігатися під час застосування препарату, наведені в таблиці 2

Клас системи органів	Побічна реакція
З боку імунної системи	Системні алергічні реакції, включаючи анафілаксію ¹
Метаболізм та розлади засвоєння поживних речовин	Гіпоглікемія ¹
З боку психіки	Депресія ¹ , втрата пам'яті ¹ , галюцинації ¹
З боку центральної нервової системи	Непритомність ¹ , порушення мозкового кровообігу ¹ , збільшення симптомів міастенії гравіс ¹ , парестезія ¹ , церебральна ішемія ¹
З боку органів зору	Зниження чутливості рогівки ¹ , диплопія ¹ , птоз ¹ , відшарування сітківки після оперативного лікування ¹ (див. розділ «Особливості застосування»), кератит ¹ , блефароспазм ² , крововилив у сітківку ока ² , увеїт ² , потемніння вій, періорбітальна еритема; дуже часто — простагландин-асоційована періорбітопатія (ПАП) ²
З боку серцево-судинної системи	Атріовентрикулярна блокада ¹ , зупинка серця ¹ , аритмія ¹ , серцева недостатність ¹ , застійна серцева недостатність ¹ , біль у грудях ¹ , підвищене серцевиття ¹ , набряки ¹
Судинні розлади	Гіпотензія ¹ , синдром Рейно ¹ , похолодання кінцівок ¹
З боку органів дихання	Кашель ¹ , загострення астми ² , загострення ХОЗЛ ²
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота ^{1,2} , діарея ¹ , диспепсія ¹ , сухість слизової оболонки рота ¹ , болі в животі ¹ , блювання ¹
З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини	Псоріазоподібні висипання ¹ , загострення псоріазу ¹ , висипи на шкірі ¹
З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини	Біль у м'язах ¹
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Статева дисфункція ¹ , зниження лібідо ¹
Загальні порушення і зміни у місці введення	Астенія ^{1,2}
Лабораторні показники	Зміни показників ферментів печінки ² (функціональні проби печінки)

¹ Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні тимололу.

² Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні біматопросту.

Простагландин-асоційована періорбітопатія (ПАП)

Аналоги простагландинів, включаючи Бімоптик Плюс Ромфарм, можуть спричиняти періорбітальні ліподистрофічні зміни, які можуть призвести до поглиблення очної борозни, птозу, енофтальму, ретракції повік, інволюції дерматохалазису та нижнього склерального показу. Порушення зазвичай слабо виражені і можуть виникати вже через місяць після початку лікування препаратом Бімоптик Плюс Ромфарм, спричиняючи зміни поля зору навіть за відсутності ознак у пацієнта. ПАП також пов'язана 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.

Побічні реакції на краплі очні, які містять фосфати.

Дуже рідко повідомляли про випадки кальцифікації рогівки, пов'язаної із застосуванням очних крапель, які містять фосфати, у пацієнтів зі значно пошкодженою рогівкою.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Термін придатності після першого розкриття флакона – 28 діб.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 мл у флаконі з пробкою-крапельницею та картонній пачці.

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.