

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІМАТОПРОСТ-ФАРМАТЕН

(BIMATOPROST-PHARMATHEN)

Склад:

діюча речовина: біматопрост;

1 мл розчину містить 0,3 мг біматопросту;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, натрію хлорид, натрію гідрофосфат гептагідрат, кислоти лимонної моногідрат, натрію гідроксид або кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології.

Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів.

Код АТХ S01E E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії, за яким біматопрост знижує внутрішньоочний тиск (ВОТ) у людини, полягає у збільшенні відтоку водянистої вологи через трабекулярну сітку та посиленні увеосклерального відтоку. Зниження ВОТ починається приблизно через 4 години після першого застосування, а максимальний ефект досягається приблизно через 8-12 годин. Тривалість ефекту підтримується щонайменше протягом 24 годин.

Біматопрост є сильнодіючим засобом, що знижує ВОТ. Він належить до синтетичних простагідів і структурно споріднений до простагландину $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) та не впливає ні на жоден з відомих типів рецепторів простагландину. Біматопрост вибірково імітує дію нещодавно винайдених біосинтетичних речовин, так званих простагідів. Однак структура рецептора простагідів ще не встановлена.

Протягом 12-місячної монотерапії дорослих пацієнтів очними краплями біматопросту з

дозуванням 0,3 мг/мл порівняно з тимололом, середня зміна ВОТ порівняно з базовим рівнем, виміряним вранці о 8 годині, знаходилась в межах від -7,9 до -8,8 мм рт.ст. Під час кожного відвідування лікаря середні добові значення ВОТ, які вимірювались 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.

Фармакокінетика.

Біματοпрост добре проникає крізь рогівку та склеру людини в умовах *in vitro*. Після офтальмологічного застосування у дорослих системна дія біματοпросту дуже низька, його акумуляція з часом не спостерігається. Після щоденного закапування 1 краплі розчину біματοпросту концентрацією 0,3 мг/мл на добу в обидва ока протягом 2 тижнів максимальна концентрація ($C_{\max}$) у плазмі крові досягалася через 10 хвилин після застосування і знижувалася нижче межі детектування (0,025 нг/мл) протягом 1,5 години після закапування. Середні значення $C_{\max}$ та $AUC_{0-24\text{год}}$ були подібними на 7-й та 14-й дні застосування і становили приблизно 0,08 нг/мл та 0,09 нг•год/мл відповідно, що вказує на те, що рівноважна концентрація біματοпросту досягалася протягом першого тижня місцевого застосування.

Біματοпрост помірно розподіляється в тканинах, а об'єм системного розподілу при досягненні рівноважної концентрації препарату становив 0,67 л/кг. У кровообігу людини біματοпрост перебуває переважно у плазмі крові. Зв'язування біματοпросту з білками плазми становить приблизно 88 %.

Біματοпрост є основною циркулюючою речовиною в крові після того, як він потрапляє до системного кровообігу після закапування. Потім біματοпрост піддається окисненню, N-дезетилуванню та глюкуронідації з утворенням різних метаболітів.

Біματοпрост виводиться переважно нирками: до 67 % дози, внутрішньовенно введеної здоровим добровольцям, виводилось із сечею і 25 % дози – із фекаліями. Період напіввиведення, який визначався після внутрішньовенного введення, становив приблизно 45 хвилин, а загальний кліренс із крові – 1,5 л/год/кг.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку

Після закапування очних крапель біματοпросту в дозуванні 0,3 мг/мл 2 рази на добу середні значення $AUC_{0-24\text{год}}$ біματοпросту, що становили 0,0634 нг•год/мл у літніх пацієнтів (віком від 65 років), були значно вищі, ніж ті, що спостерігались у молодих здорових дорослих добровольців (0,0218 нг•год/мл). Однак ці дані не мають клінічного значення, оскільки системна дія після офтальмологічного застосування як для літніх, так і для молодих осіб залишається дуже низькою. Кумуляції біματοпросту у крові з часом не спостерігалось, а профіль безпеки був подібним у літніх та молодих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих 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, у тому числі до бензалконію хлориду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень лікарських взаємодій не проводилося.

У людини розвитку взаємодій не очікується, оскільки після закапування 0,3 мг/мл розчину очних крапель біматопросту його системні концентрації є надзвичайно низькими (менше 0,2 нг/мл). Біматопрост піддається біотрансформації будь-якими численними ферментами та шляхами; у доклінічних дослідженнях не спостерігалось впливу на печінкові ферменти, що метаболізують лікарські засоби.

У ході клінічних досліджень біматопрост застосовували одночасно з кількома різними офтальмологічними бета-адреноблокаторами без жодних доказів лікарських взаємодій.

Одночасне застосування біматопросту та інших протиглаукомних засобів, крім місцевих препаратів бета-адреноблокаторів, під час комбінованої терапії глаукоми не досліджувалося.

У аналогів простагландинів (наприклад, Біматопрост-Фарматен) існує потенціал для зменшення ефекту зниження ВОТ, якщо їх застосовують пацієнти з глаукомою або очною гіпертензією разом з іншими аналогами простагландинів.

Особливості застосування.

До початку лікування пацієнтів слід поінформувати про простагландин-асоційовані періорбітопатії, можливий ріст вій, потемніння шкіри повік та посилення пігментації райдужки очей, оскільки такі ефекти спостерігалися під час лікування біматопростом. Деякі з цих змін можуть бути постійними і призвести до появи відмінності між очима, якщо лікували лише одне око. Імовірно, що посилення пігментації райдужки буде необоротним. Зміни пігментації відбуваються завдяки збільшенню вмісту меланіну в меланоцитах, а не збільшенню кількості меланоцитів. Тривалий ефект посилення пігментації райдужки очей невідомий. Зміни кольору райдужки, які спостерігаються при офтальмологічному застосуванні біматопросту, можуть бути непомітними протягом кількох місяців або років. Зазвичай коричнева пігментація навколо зіниці поширюється концентрично до периферії райдужки, внаслідок чого райдужка цілком або її частина набувають більш коричневого кольору. Очевидно, лікування не впливає ні на невус, ні на крапочки райдужки. Після 12 місяців лікування біматопростом у дозуванні 0,3 мг/мл частота випадків пігментації райдужки становила 1,5 % і не збільшувалась протягом наступних 3 років лікування. Повідомляли, що зміна пігментації періорбітальних тканин у деяких пацієнтів має оборотний характер.

Оскільки після лікування очними краплями біматопросту у дозуванні 0,3 мг/мл нечасто повідомлялося 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 вивчалось у пацієнтів із запальними захворюваннями очей, неоваскулярною, запальною, закритокутовою глаукомою, уродженою глаукомою або вузькокутовою глаукомою.

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.

Застосування очних крапель біматопросту не вивчалось 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.

Застосування біматопросту не вивчалось 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.

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. Пацієнти, які застосовують біматопрост разом з іншими аналогами простагландинів, повинні перебувати під медичним наглядом для виявлення змін ВОТ.

Біматопрост-Фарматен 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.

Повідомлялось, що бензалконію хлорид спричиняє крапчасту кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Оскільки Біматопрост-Фарматен 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.

Наконечник флакона-крапельниці не повинен контактувати з оком, навколишніми

поверхнями, пальцями та іншими поверхнями, щоб уникнути мікробного забруднення розчину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Достатніх даних про застосування біматопросту вагітними жінками немає. У дослідженнях на тваринах для високих доз, токсичних для матері, була показана репродуктивна токсичність.

Біматопрост-Фарматен не слід застосовувати у період вагітності без нагальної потреби.

Невідомо, чи виділяється біматопрост у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що біматопрост виділяється у грудне молоко. Слід прийняти рішення або щодо припинення годування груддю, або припинення терапії препаратом Біматопрост-Фарматен, враховуючи переваги грудного вигодовування для дитини та переваги терапії для жінки.

Дані щодо впливу біматопросту на фертильність людини відсутні.

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

Біматопрост-Фарматен має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Як і у разі застосування інших очних крапель, якщо при закапуванні препарату спостерігається затуманення зору, пацієнт повинен зачекати до відновлення чіткості зору, перш ніж керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендується закапувати по 1 краплі в уражене око (очі) 1 раз на добу, ввечері. Доза не повинна перевищувати одного введення на добу, оскільки частіше застосування препарату може зменшити ефект зниження підвищеного ВОТ.

При застосуванні кількох місцевих офтальмологічних препаратів їх слід закапувати з 5-хвилинним інтервалом.

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 вивчалось, тому таким пацієнтам препарат слід застосовувати з обережністю. У пацієнтів з 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.

Безпеку та ефективність застосування препарату для лікування дітей віком до 18 років не досліджували, тому його не рекомендується застосовувати даній категорії пацієнтів.

Передозування.

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

У разі передозування слід проводити симптоматичне та підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

При проведенні клінічних досліджень та у післяреєстраційному періоді повідомляли про такі побічні реакції, більшість із яких були офтальмологічними, від легкого до помірного ступеня тяжкості, та несерйозними.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

З боку органа зору: кон'юнктивальна гіперемія, свербіж очей, ріст вій, простагландин-асоційована періорбітопатія, крапчастий поверхневий кератит, ерозія рогівки, печіння очей, подразнення очей, алергічний кон'юнктивіт, блефарит, погіршення зору, астенія, кон'юнктивальний набряк, відчуття чужорідного тіла в оці, сухість очей, біль в очах, світлобоязнь, слезотеча, виділення з очей, розлади/затуманення зору, гіперпігментація райдужки, потемніння вій, еритема повік, свербіж повік, ретинальна кровотеча, увеїт, кістозний макулярний набряк, ірит, блефароспазм, ретракція повік, періорбітальна еритема, набряк повік, зміни періорбітальної ділянки та повік, включаючи заглиблення борозни повік, дискомфорт в очах.

Судинні розлади: артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи: астма, загострення астми, загострення ХОЗЛ та задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота.

З боку шкіри та підшкірної тканини: гіперпігментація шкіри навколо очей, гірсутизм, знебарвлення шкіри (навколо очей).

Загальні розлади та реакції у місці введення: астенія.

Дослідження: відхилення у функціональних печінкових тестах.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ознаки та симптоми очної алергії та алергічного дерматиту.

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

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

Термін придатності.

30 місяців.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.
Застосовувати не більше 4 тижнів після першого відкриття флакона.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання препарату не передбачені.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 мл розчину крапель очних у флаконах-крапельницях, закритих ковпачками з контролем першого розкривання. По 1 флакону-крапельниці у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Фарматен С.А. / Pharmathen S.A;

Балканфарма-Разград АД / Balkanpharma-Razgrad AD.

Місцезнаходження виробників та їхні адреси місця провадження діяльності.

Дервенакіон 6, Палліні Аттика 15351, Греція / Dervenakion 6, Pallini Attiki 15351, Greece;

Бул. Априлско вастаніє 68, Разград 7200, Болгарія / 68 Aprilsko vastanie Blvd., Razgrad 7200, Bulgaria.