

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Розатоп**  
**(Rozatop)**

**Склад:**

*діюча речовина:* біматопрост;

1 мл розчину містить біматопросту 0,3 мг;

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

**Лікарська форма.** Краплі очні, розчин.

*Основні фізико-хімічні властивості:* практично прозорий розчин, практично вільний від часток.

**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 простаміди. Однак рецептор простаміду ще не був визначений за структурою.

#### Фармакокінетика.

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 по 1 краплі|краплині| в обидва ока 1 раз на добу протягом 2 тижнів максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) біматопросту у плазмі крові досягалася протягом 10 хвилин|мінут| після|потім| 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|вказувати| на те, що рівноважна концентрація біматопросту досягалася протягом першого тижня місцевого застосування.

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

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|із| утворенням різних метаболітів.

Біматопрост виводиться переважно нирками. Близько 67 % препарату, введеного внутрішньовенно здоровим добровольцям, виводилося із|із| сечею, а 25 % – через травний тракт. Період напіввиведення біматопросту ( $T_{1/2}$ )|, визначений після|потім| його внутрішньовенного введення|вступу|, 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 2 рази на добу середнє значення площі концентрації під кривою (концентрація-час) ( $AUC_{|0-24 \text{ год}|}$ ) у пацієнтів літнього віку (від 65 років) 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 спостерігалася з часом, а профіль безпеки лікарського препарату був майже однаковим для пацієнтів літнього віку і молодих пацієнтів.

#### 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 до допоміжних речовин, що входять до складу препарату, у тому числі до бензалконію хлориду.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії не проводили.

Не очікується жодної взаємодії у людей через те, що системні концентрації біматопросту є надзвичайно низькими (менше 0,2 мг/мл) в організмі 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 (тимолол 0,5 %) без ознак взаємодії.

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

### ***Особливості застосування.***

Перед початком лікування, пацієнтів слід проінформувати про периорбітальні зміни, пов'язані з аналогами простогландинів (ПАП) і посилення пігментації радужної оболонки, оскільки вони зберігалися під час лікування біматопростом. Деякі з цих змін можуть бути постійними і можуть призвести до погіршення поля зору та відмінностей у зовнішньому вигляді між очима, коли лікують тільки одне око.

Не досліджували застосування препарату Розатоп пацієнтам з порушенням дихальної функції. Доступна лише обмежена інформація про пацієнтів з астмою в анамнезі або хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Пацієнтам із ХОЗЛ, астмою або порушеною функцією дихання внаслідок інших захворювань слід з обережністю застосовувати препарат.

Не досліджували застосування препарату Розатоп пацієнтам з блокадою серця або пацієнтам з неконтрольованою застійною серцевою недостатністю. Розатоп слід застосовувати з обережністю пацієнтам, схильним до низької частоти серцевих скорочень або низького артеріального тиску.

Не досліджували застосування препарату Розатоп пацієнтам із запальними захворюваннями

очей, неоваскулярною, запальною, закритокутовою, вродженою глаукомою або вузькокутовою глаукомою.

Розатоп слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком виникнення набряку макули (при афекії, псевдоафекії з ушкодженням задньої капсули кришталика).

Розатоп слід застосовувати з обережністю пацієнтам з вірусними очними інфекціями в анамнезі (наприклад простим герпесом) або увеїтом/запаленням райдужної оболонки ока.

Можливий ріст волосся на тих ділянках шкіри, на яких препарат постійно вступає в контакт зі шкірою. Необхідно застосовувати Розатоп відповідно до інструкції для медичного застосування і не допускати потрапляння препарату на шкіру.

Були повідомлення про бактеріальний кератит, пов'язаний з використанням для топічних офтальмологічних продуктів контейнерів із кількома дозами. Ці контейнери були випадково забруднені пацієнтами, які в більшості випадків мали супутню хворобу очей. Пацієнти з розривом очної епітеліальної поверхні піддаються більшому ризику розвитку бактеріального кератиту.

Наконечник флакона-крапельниці не повинен контактувати з оком, навколишніми поверхнями, пальцями та іншими поверхнями, щоб уникнути мікробного забруднення розчину.

Розатоп містить консервант бензалконію хлорид, який може абсорбуватися м'якими контактними лінзами. Подразнення слизової оболонки очей та зміна кольору м'яких контактних лінз можуть також виникати внаслідок присутності бензалконію хлориду. Контактні лінзи необхідно зняти до введення препарату, їх можна одягнути через

15 хвилин після інстиляції. Повідомляли, що бензалконію хлорид спричиняє крапчасту кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Через те що Розатоп містить бензалконію хлорид, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із синдромом «сухого ока», з ушкодженням рогівки і пацієнтам, які застосовують декілька лікарських препаратів, що містять бензалконію хлорид, у формі очних крапель. Крім цього, необхідне спостереження за станом пацієнтів при тривалому лікуванні препаратом.

Застосування препарату Розатоп пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки від помірної до важкого ступеня не досліджували. Тому при лікуванні пацієнтів цієї групи необхідно дотримуватись обережності. У пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня в анамнезі або позанормовими показниками аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або білірубіном у нормі застосування розчину біматоаросту у вигляді очних крапель не призводило до розвитку побічної дії з боку печінки протягом 24 місяців.

Застосування більше ніж 1 дози біматопросту на добу призводить до зменшення ефекту зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у хворих на глаукому або у пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском. Пацієнти, які застосовують Розатоп з іншими аналогами простагландину, повинні бути під наглядом лікаря та перевіряти внутрішньоочний тиск.

Якщо застосовувати більше ніж один місцевий офтальмологічний препарат, необхідно робити п'яти хвилинну перерву між кожною інстиляцією.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

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.

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

Невідомо, чи проникає біматопрост у грудне молоко. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування препаратом Розатоп потрібно приймати, беручи до уваги переваги грудного вигодовування для дитини і користі від лікування для жінки.

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

Розатоп 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|краплина| закапувати в уражене око (очі) 1 раз на добу, ввечері.

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

*Діти.*

Ефективність і безпеку застосування препарату Розатоп дітям не вивчали, тому препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років).

### ***Передозування.***

Про випадки передозування препарату Розатоп не повідомляли. При місцевому застосуванні у вигляді очних крапель|краплин| передозування малоімовірне.

У випадку передозування потрібна підтримуюча та симптоматична терапія.

### Побічні реакції.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ); невідомо (неможливо оцінити на підставі доступних даних). Побічні реакції представлені в таблиці 1 відповідно до класифікації систем органів у порядку зменшення їх клінічної значимості.

| Система органів                                               | Частота    | Побічна реакція                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку нервової системи                                       | Нечасто    | Головний біль                                                                                                                                                                                                         |
| З боку органів зору                                           | Дуже часто | Гіперемія кон'юнктиви, периорбітальні зміни, пов'язані з аналогами простагландинів                                                                                                                                    |
|                                                               | Часто      | Крапчастий кератит, подразнення слизової оболонки ока, свербіж ока, збільшення вій, біль в оці, почервоніння повік, свербіж повіки                                                                                    |
|                                                               | Нечасто    | Астенопія, порушення зору, порушення функції кон'юнктиви, набряк кон'юнктиви, гіперпигментація райдужної оболонки, випадіння вій або брів, набряк повік                                                               |
|                                                               | Невідомо   | Пігментація повіки, набряк макули, періорбітальні зміни і зміни повіки, у тому числі заглиблення борозни повіки, сухість очей, виділення з ока, набряк ока, відчуття стороннього предмета в оці, збільшена сльозотеча |
| З боку органів дихання, торакальні і медіастинальні порушення | Невідомо   | Астма, загострення астми, загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та задишка                                                                                                                 |
| З боку травного тракту                                        | Нечасто    | Нудота                                                                                                                                                                                                                |
| З боку шкіри та підшкірних тканин                             | Часто      | Гіперпигментація шкіри, гіпертрихоз                                                                                                                                                                                   |
|                                                               | Нечасто    | Сухість шкіри, утворення кірки на краю повік, свербіж                                                                                                                                                                 |
| Загальні порушення і зміни в місці введення вступу            | Часто      | Подразнення в місці введення                                                                                                                                                                                          |

|                        |          |                                                                                      |
|------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку імунної системи | Невідомо | Реакція гіперчутливості, у тому числі симптоми алергії очей та алергічного дерматиту |
|------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|

#### Опис окремих побічних реакцій

Периорбітальні зміни, пов'язані з аналогами простагландинів, включаючи Розатоп, можуть викликати периорбітальні ліподистрофічні зміни що може призвести до поглиблення борозни повік, птозу, енофтальму, ретракції повік, інволюції дерматохалаз і нижньосклерний вид. Зміни, як правило, незначні, можуть виникнути вже через місяць після початку лікування Розатопом і може спричинити порушення поля зору навіть відсутність розпізнавання у пацієнта. ПАП також асоціюється з периокулярною гіперпигментацією шкіри або зміна кольору і гіпертрихоз. Відзначається, що всі зміни частково або повністю оборотні після припинення або переходу на альтернативне лікування.

#### Гіперпигментація райдужки

Підвищена пигментація райдужної оболонки, ймовірно, буде постійною. Зміна пигментації відбувається через посилення вміст меланіну в меланоцитах, а не до збільшення кількості меланоцитів. Довгострокові наслідки підвищеної пигментації райдужки невідомі. Зміни кольору райдужної оболонки, які спостерігаються при офтальмологічному застосуванні біматопросту, можуть бути непомітними протягом кількох місяців або років. Як правило, коричнева пигментація навколо зіниці поширюється концентрично до периферії райдужної оболонки, і вся райдужка або її частини стають більш коричневими. Лікування не впливає ні на невуси, ні на веснянки райдужної оболонки. Через 12 місяців частота гіперпигментації райдужної оболонки ока при застосуванні біматопросту 0,1 мг/мл крапель, розчин 0,5%. Через 12 місяців частота застосування біматопросту 0,3 мг/мл очних крапель, розчину, становила 1,5% (див. розділ 4.8) і не збільшувалася після 3 років лікування.

**Термін придатності.** 3 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона - 28 діб.

**Умови зберігання.** Спеціальні умови зберігання для препарату не вимагаються.

**Упаковка.** по 3 мл розчину у флаконі; 1 або 3 флакони - крапельниці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Адамед Фарма», Польща/Adamed Pharma S.A., Poland.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща/ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95 - 200, Poland.