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 простамідів 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 простамідів. Однак структура рецептора простамідів ще не встановлена.

Є обмежений досвід застосування препарату пацієнтам з відкритокутовою глаукомою, з псевдоексфоліативною та пігментною глаукомою, а також хронічною закритокутовою глаукомою з відкритою іридотомією.

У клінічних випробуваннях не спостерігалося клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск.

Фармакокінетика

Біматопрост добре проникає крізь рогівку та склеру людини в умовах *in vitro*. Після офтальмологічного застосування у дорослих системна дія біматопросту дуже низька, його акумуляція з часом не спостерігається. Після щоденного закапування 1 краплі розчину біматопросту 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 $AUC_{0-24год}$ 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 біматопросту досягалася протягом першого тижня застосування місцево.

Біматопрост помірно розподіляється в тканинах, а об’єм системного розподілу при досягненні рівноважної концентрації препарату становив 0,67 л/кг. Біматопрост знаходиться переважно в плазмі крові. Зв’язування біматопросту з білками плазми крові становить приблизно 88 %.

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

Біматопрост 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 біматопросту в дозуванні 0,3 мг/мл 2 рази на добу середні значення $AUC_{0-24год}$ біматопросту, що становили 0,0634 нг•год/мл у пацієнтів літнього віку (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 пацієнтів літнього віку, так і для молодих осіб залишається дуже низькою. Кумуляції біматопросту у крові з часом не спостерігалось, а профіль безпеки був подібним у пацієнтів літнього віку 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 до допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, у яких в анамнезі була підозра на побічну реакцію на бензалконію хлорид, що призвела до припинення прийому препарату.

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 спостерігалося 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 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.

Кістозний макулярний набряк спостерігався нечасто (від ≥1/1000 до <1/100) після лікування очними краплями біматопросту 0,3 мг/мл. Тому біматопрост слід застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими факторами ризику макулярного набряку (наприклад, пацієнти з афакією, пацієнти з псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика).

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 щокою або іншими ділянками шкіри.

Застосування очних крапель біматопросту не вивчалося 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 вивчалося 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.

Лікарський засіб Біматопрост-Фарматен містить консервант бензалконію хлорид, який може абсорбуватися м’якими контактними лінзами. Через наявність 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. Лікарський засіб з обережністю слід застосовувати пацієнтам із синдромом сухого ока, пацієнтам із порушеною функцією рогівки та пацієнтам, які застосовують декілька лікарських засобів, що містять бензалконію хлорид, у формі очних крапель. 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 проінформувати про необхідність уникати контакту наконечника дозуючого контейнера з оком або навколишніми структурами, щоб уникнути травмування ока та 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.

Лікарський засіб 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

Лікарський засіб 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 у кон’юнктивальний мішок ураженого ока 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 вивчалося, 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 застосуванні місцево 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.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (від ≥1/100 до <1/10); нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10 000); невідомо (неможливо оцінити на підставі доступних даних). Побічні реакції представлено відповідно до класифікації систем органів у порядку зменшення їх клінічної значимості.

З боку нервової системи: нечасто – головний біль; невідомо – запаморочення.

З боку органів зору: дуже часто – кон’юнктивальна гіперемія, простагландин-асоційована періорбітопатія; часто – точковий кератит, подразнення очей, свербіж очей, ріст вій, біль в очах, еритема повік, свербіж повік; нечасто – астенопія, розмитість зору, кон'юнктивальні розлади, набряк кон'юнктиви, гіперпігментація райдужної оболонки, мадароз, набряк повік; невідомо – пігментація повік, макулярний набряк, сухість очей, виділення з очей, набряк очей, відчуття стороннього тіла в очах, підвищена сльозотеча, очний дискомфорт, світлобоязнь.

З боку органів дихання, торакальні і медіастинальні порушення: невідомо – астма, загострення астми, загострення ХОЗЛ та задишка.

З боку травного тракту: нечасто – нудота.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто – гіперпігментація шкіри, гіпертрихоз; нечасто – сухість шкіри, утворення кірочок на краях повік, свербіж; невідомо – знебарвлення шкіри (навколо очей).

Загальні порушення і зміни у місці введення: часто – подразнення в місці закапування.

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

З боку судинної системи: невідомо – артеріальна гіпертензія.

Опис окремих побічних реакцій

Періорбітопатія, спричинена аналогами простагландину (ПАП)

Аналоги простагландину, включаючи біматопрост, можуть викликати періорбітальні

ліподистрофічні зміни, які можуть призвести до поглиблення борозни повік, птозу, енофтальму, ретракції повік, інволюції дерматохалазу та нижнього склерального виступу. Зміни зазвичай легкі, можуть виникати вже через місяць після початку лікування біматопростом та можуть спричиняти порушення поля зору навіть за відсутності усвідомлення пацієнтом. ПАП також пов'язана з гіперпігментацією або зміною кольору шкіри навколо ока та гіпертрихозом. Відзначено, що всі зміни частково або повністю зворотні після припинення лікування або переходу на альтернативні методи лікування.

Гіперпігментація райдужної оболонки

Підвищена пігментація райдужної оболонки, ймовірно, буде постійною. Зміна пігментації зумовлена збільшенням вмісту меланіну в меланоцитах, а не збільшенням кількості меланоцитів. Довгострокові наслідки підвищеної пігментації райдужної оболонки невідомі. Зміни кольору райдужної оболонки, що спостерігаються при офтальмологічному введенні біматопросту, можуть залишатися непомітними протягом кількох місяців або років. Як правило, коричнева пігментація навколо зіниці концентрично поширюється 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 гіперпігментації райдужної оболонки при застосуванні очних крапель біматопросту 0,1 мг/мл, розчину, становила 0,5 %. Через 12 місяців частота при застосуванні очних крапель біматопросту 0,3 мг/мл, розчину, становила 1,5 % і не збільшувалася після 3 років лікування.

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні біматопросту 0,3 мг/мл, представлені нижче. Більшість із них були очними, легкими або помірними, і жодна з них не була серйозною: у кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення.

З боку органів зору: дуже часто – свербіж очей, ріст вій; часто – ерозія рогівки, печіння в очах, алергічний кон’юнктивіт, блефарит, погіршення гостроти зору, астенопія, кон’юнктивальний набряк, відчуття чужорідного тіла в оці, сухість очей, біль в очах, світлобоязнь, сльозотеча, виділення з очей, розлади / затуманення зору, гіперпігментація райдужки, потемніння вій; нечасто – крововилив у сітківку, увеїт, кістозний макулярний набряк, ірит, блефароспазм, ретракція повік, періорбітальна еритема.

З боку судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія.

З боку шкіри та підшкірної тканини: нечасто – гірсутизм.

Загальні порушення і зміни у місці введення: нечасто – астенія.

Дослідження: часто – відхилення у функціональних печінкових тестах.

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

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

Повідомлення про 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 їхнім 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

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. Апрілско вастаніє 68, Разград 7200, Болгарія / 68 Aprilsko vastanie Blvd., Razgrad 7200,

Bulgaria.