

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

|                                                |                  |
|------------------------------------------------|------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |                  |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                  |
| Към Рег. №                                     | 2023 0161        |
| Разрешение №                                   | 63447 05-09-2023 |
| BG/MA/MP -                                     | /                |
| Одобрение №                                    | /                |

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Биматопрост Дуо АБР 0,3 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор  
 Bimatoprost Duo ABR 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, eye drops solution

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 0,3 mg биматопрост (bimatoprost) и 5 mg тимолол (timolol) (като 6,8 mg тимололов малеат).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки ml от разтвора съдържа 1,05 mg фосфати.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Безцветен разтвор.

pH на разтвора е от 6,5 до 7,8; осмолалитет между 260 и 320 mOsmol/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Понижение на вътреочното налягане (ВОН) при възрастни пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които се повлияват недостатъчно от локални бета-блокери или простагландинови аналози.

### 4.2. Дозировка и начин на употреба

#### Дозировка

*Препоръчителна доза при възрастни (включително и при хора в старческа възраст)*

Препоръчителната доза е една капка от Биматопрост Дуо АБР в засегнатото/ите око/очи, един път дневно, приложена или сутрин, или вечер. Дозата трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Съществуващите литературни данни за продукти, съдържащи биматопрост и тимолол предполагат по-добра ефективност на вечерното прилагане, в сравнение със сутрешното, по отношение на понижаването на ВОН. Независимо от това, трябва да се направи преценка за възможността да се постигне съгласуваност при обмисляне на сутрешно или вечерно прилагане (вж. точка 5.1).

Ако е пропусната една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по установения режим на дозиране. Дозата не трябва да надвишава една капка дневно в засегнатото/ите око/очи.





#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Биматопрост/тимолол не е изпитван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Поради това, трябва да се прилага с повишено внимание при лечение на такива пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на биматопрост/тимолол при деца на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Ако се използва повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, всеки един трябва да се прилага най-рано след 5 минути.

Когато се притиска назолакрималния канал или клепачите се затворят за 2 минути, системната абсорбция се намалява. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и до увеличение на локалната активност.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Заболяване с повишена реактивност на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма и тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- Синусова брадикардия, синдром на болния синус, сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок втора и трета степен, който не се контролира с пейсмейкър. Клинично изявена сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Подобно на други локално приложени офталмологични лекарствени продукти, активните вещества (тимолол/биматопрост) в Биматопрост Дуо АБР могат да се абсорбират системно. Не е наблюдавана засилена системна абсорбция на отделните активни вещества. Заради бета-адренергичния компонент тимолол, могат да се получат същите сърдечно-съдови, белодробни и други нежелани реакции, които се забелязват и при системните бета-блокери. Честотата на системните нежелани реакции след локално приложение в окото е по-ниска спрямо тази при системното приложение. За да се намали системната абсорбция, вижте точка 4.2.

#### Сърдечни нарушения

Пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, ангина на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и на антихипертензивна терапия с бета-блокери, трябва да се оценяват критично и при тях трябва да се обмисли терапия с други активни вещества. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и нежелани реакции.

Поради своите негативни ефекти върху проводното време, бета-блокерите трябва да се предписват с внимание на пациенти със сърдечен блок първа степен.

#### Съдови нарушения

Пациенти с тежки периферни циркулаторни смущения/разстройства (напр. тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да се лекуват с повишено внимание.



### Респираторни нарушения

Респираторни реакции, включително смърт, дължаща се на бронхоспазм при пациенти с астма, са съобщени при приложение на някои офталмологични бета-блокери.

Биматопрост/тимолол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/средно тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и то само ако очакваните ползи надхвърлят потенциалния риск.

### Нарушения на ендокринната система

Бета-адренергичните блокиращи лекарствени продукти трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокери могат също така да маскират признаците на хипертиреоидизъм.

### Заболявания на роговицата

Офталмологичните бета-блокери могат да предизвикат сухота в окото. Пациенти със заболявания на роговицата трябва да се лекуват с повишено внимание.

### Други бета-блокери

Ефектът на вътреочното налягане или познатите ефекти от системните бета-блокади могат да бъдат усилены, когато се приема тимолол от пациенти, които вече приемат системни бета-блокери. Реакцията на тези пациенти трябва да се наблюдава отблизо. Употребата на два локални бета-адренергични блокиращи агенти не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Анафилактични реакции

Когато приемат бета-блокери, пациенти с анамнеза за атопия или тежка анафилактична реакция към разнообразни алергени, могат да демонстрират по-тежка алергична реакция при повторно третиране с такива алергени и да не отговорят на обичайната доза адреналин, използвана за лечение на анафилактични реакции.

### Хороидално отлепване

Хороидално отлепване е съобщено при прилагането на терапия за намаляване на водното съдържание (напр. тимолол, ацетазоламид) след процедурите на филтриране.

### Хирургична анестезия

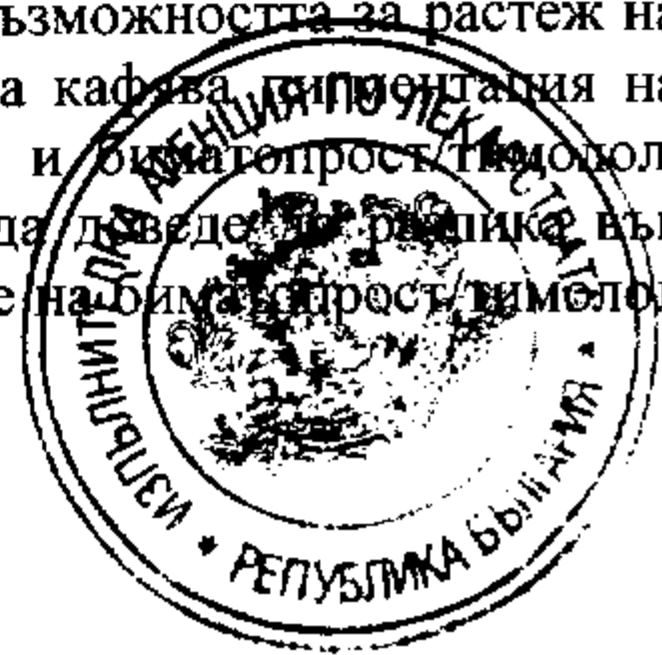
Бета-блокиращи офталмологични препарати могат да блокират системните бета-агонистични ефекти, например на адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът приема тимолол.

### Чернодробни

При пациенти с анамнеза за леко чернодробно заболяване или абнормни изходни стойности на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и/или билирубин, биматопрост не дава нежелани реакции от страна на черния дроб в продължение на 24 месеца. Не са известни нежелани реакции на чернодробната функция, дължащи се на окуларен тимолол.

### Очни

Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат информирани за възможността за растеж на миглите, потъмняване на кожата на клепачите или около очите и повишена кафява пигментация на ириса, тъй като такива са били наблюдавани при лечение с биматопрост и биматопрост/тимолол. Повишената пигментация на ириса е с тенденция да бъде трайна и може да доведе до разлика във външния вид между двете очи, ако само едно от тях е лекувано. След спиране на биматопрост/тимолол





пигментацията на ириса може да бъде трайна. След 12 месеца лечение с биматопрост/тимолол, честотата на пигментация на ириса е била 0,2%. След 12 месеца лечение само с капки биматопрост, честотата на пигментация на ириса е била 1,5% и не се е повишила при последващо 3-годишно лечение. Промяната в пигментацията се дължи по-скоро на повишено съдържание на меланин в меланоцитите, а не на повишен брой меланоцити. Дългосрочните ефекти от повишената пигментация на ириса не са известни. Промените в цвета на ириса при очно приложение на биматопрост може да не се забележат няколко месеца до години. Нито невусите, нито петънцата по ириса се повлияват от лечение. Има съобщения, че пигментацията на тъканите около очите е обратима при някои пациенти.

Едем на макулата, включително кистоиден едем на макулата е съобщен при биматопрост/тимолол. Поради това Биматопрост Дуо АБР трябва да се използва с повишено внимание при афакични пациенти, при псевдофакични пациенти с разкъсана задна капсула на очната леща или при пациенти с известни рискови фактори за едем на макулата (напр. вътреочна операция, запушване на вените на ретината, възпалително заболяване на окото и диабетна ретинопатия). Биматопрост Дуо АБР трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с активно вътреочно възпаление (напр. увеит), тъй като възпалението може да се обостри.

#### Кожа

Съществува потенциал за окосмяване на зоните, върху които разтвор на биматопрост/тимолол влиза многократно в контакт с кожната повърхност. Поради това е важно Биматопрост Дуо АБР да се прилага според инструкциите и да не се оставя да потече по бузата или други кожни зони.

#### Други състояния

Биматопрост/тимолол не е изпитван при пациенти с възпалителни очни заболявания, неоваскуларна, възпалителна, закритоъгълна глаукома, вродена глаукома или тесноъгълна глаукома.

При проучвания на биматопрост 0,3 mg/l при пациенти с глаукома или очна хипертония е доказано, че по-честата експозиция на окото на повече от 1 доза биматопрост дневно може да намали ефекта на понижаване на ВОН. Пациенти, които използват Биматопрост Дуо АБР с други простагландининови аналози, трябва да се наблюдават за промени в тяхното вътреочно налягане.

### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията с фиксираната комбинация биматопрост/тимолол.

Има вероятност за адитивен ефект, който да доведе до хипотония и/или подчертана брадикардия, когато очни разтвори с бета-блокери се прилагат едновременно с перорални блокери на калциевите канали, гванетидин, бета-адренергични блокиращи агенти, парасимпатикомиметици, антиаритмични средства (включително амиодарон) и дигиталисови гликозиди.

Потенциални системни бета-блокади (например понижен сърдечен ритъм, депресия) са съобщени при комбинирано лечение с CYP2D6 инхибитори (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Понякога се съобщава за мидриаза, вследствие на едновременно приложение на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинефрин).

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност



Няма достатъчно данни за употребата на фиксираната комбинация биматопрост/тимолол при бременни жени. Биматопрост Дуо АБР не трябва да се използват по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

#### *Биматопрост*

Няма достатъчно клинични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при висока токсична доза при майката (вж. точка 5.3).

#### *Тимолол*

Епидемиологичните проучвания не показват малформативни ефекти, но показват, че има риск за интраутеринно забавяне на растежа при перорално приложение на бета-блокери. Като допълнение, признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) са наблюдавани при новородени, когато бета-блокерите са били прилагани преди раждането. Ако Биматопрост Дуо АБР е прилаган преди раждането, новороденото трябва внимателно да се наблюдава през първите дни от живота му.

Проучванията с тимолол при животни показват репродуктивна токсичност при значимо по-високи дози от тези, които биха се използвали в клиничната практика (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

##### *Тимолол*

Бета-блокерите се екскретират в кърмата. Въпреки това, при терапевтичните дози на тимолол в очните капки, е малко вероятно големи количества да се съдържат в кърмата, за да доведат до клинични симптоми на бета-блокада при бебето. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

#### *Биматопрост*

Не е известно дали биматопрост се екскретира в кърмата, но се екскретира в млякото на лактиращи плъхове. Биматопрост Дуо АБР не трябва да се прилага при кърмещи жени.

#### Фертилитет

Няма данни за ефектите на биматопрост/тимолол върху фертилитета при хора.

### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Биматопрост/тимолол повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Както при всяко локално очно лечение, при поява на преходно замъгляване на зрението след приложение, пациентът трябва да почака, докато зрението се проясни, преди отново да шофира и работи с машини.

### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

#### *Обобщение на профила за безопасност*

Нежеланите реакции, съобщавани по време на клиничните изпитвания с употреба на биматопрост/тимолол, се свеждат до тези, описани в предишни съобщения за някои от двете активни вещества биматопрост и тимолол. При клиничните изпитвания не са наблюдавани нови нежелани реакции, специфични за биматопрост/тимолол.

По-голямата част от нежеланите реакции по време на клиничните изпитвания с употреба на биматопрост/тимолол са очни, леки по тежест и нито една от тях не е сериозна. На базата на 12-месечно изпитване, най-често съобщаваната нежелана реакция е конюнктивална хиперемия.





(предимно незначителна до слаба и считана за невъзпалителна по произход) в почти 26% от пациентите, което е довело до прекъсване на терапията при 1,5% от пациентите.

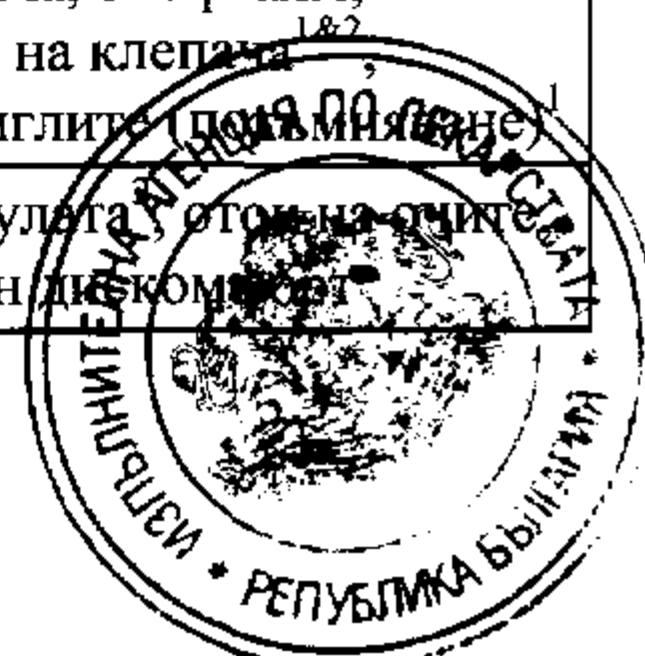
#### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, които са съобщавани по време на клиничните изпитвания при всички състави на лекарствената форма на биматопрол/тимолол (многодозови и еднородови опаковки) (при всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност) или в постмаркетинговия период.

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по системо-органни класове. Следната конвенция е използвана при класифицирането на нежеланите ефекти по отношение на тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Таблица 1

| Системо-органен клас          | Честота              | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на имунната система | С неизвестна честота | реакции на свръхчувствителност, включително признаци и симптоми на алергичен дерматит, ангиоедем, очна алергия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Психични нарушения            | С неизвестна честота | безсъние <sup>2</sup> , кошмари <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нарушения на нервната система | Чести                | главоболие                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               | С неизвестна честота | дисгеузия <sup>2</sup> , замаяност                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения на очите            | Много чести          | конюнктивална хиперемия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                               | Чести                | точковиден кератит, ерозия на корнеята <sup>2</sup> , чувство на парене <sup>2</sup> , конюнктивално дразнене <sup>1</sup> , сърбеж в очите, смъдене <sup>2</sup> , усещане за чуждо тяло, сухо око, еритем на клепача, болка в очите, фотофобия, очна секрция, визуални нарушения <sup>2</sup> , сърбеж на клепача, влошена зрителна острота <sup>2</sup> , блефарит <sup>2</sup> , оток на клепача, очно дразнене, повишено сълзене, растеж на мигли                                                          |
|                               | Нечести              | ирит <sup>2</sup> , конюнктивален оток <sup>2</sup> , болка на клепача <sup>2</sup> , необичайно усещане в окото <sup>1</sup> , астигматизъм, трихиаза <sup>2</sup> , хиперпигментация на ириса <sup>2</sup> , периорбитални промени и промени на клепача, свързани с периорбитална мастна атрофия и стегнатост на кожата, водещи до задълбочаване на сулкуса на клепача, птоза на клепача, енофталм, лагофталм и ретракция на клепача <sup>1&amp;2</sup> , промяна на цвета на миглите (по-малко) <sup>1</sup> |
|                               | С неизвестна честота | кистоиден едем на макулата, оток на очите, замъглено зрение <sup>2</sup> , очен дискомфорт                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|                                                |                      |                                                                                                     |
|------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сърдечни нарушения                             | С неизвестна честота | брадикардия                                                                                         |
| Съдови нарушения                               | С неизвестна честота | хипертония                                                                                          |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Чести                | ринит <sup>2</sup>                                                                                  |
|                                                | Нечести              | диспнея                                                                                             |
|                                                | С неизвестна честота | bronхоспазъм (предимно при пациенти с предшестващо бронхоспастично заболяване) <sup>2</sup> , астма |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         | Чести                | блефарална пигментация, хирзутизъм <sup>2</sup> , хиперпигментация на кожата (около очите)          |
|                                                | С неизвестна честота | алопеция, обезцветяване на кожата (около очите)                                                     |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища      | С неизвестна честота | умора                                                                                               |

<sup>1</sup> нежелани реакции, наблюдавани само при еднократен състав на лекарствения формат на биматопрол/тимолол

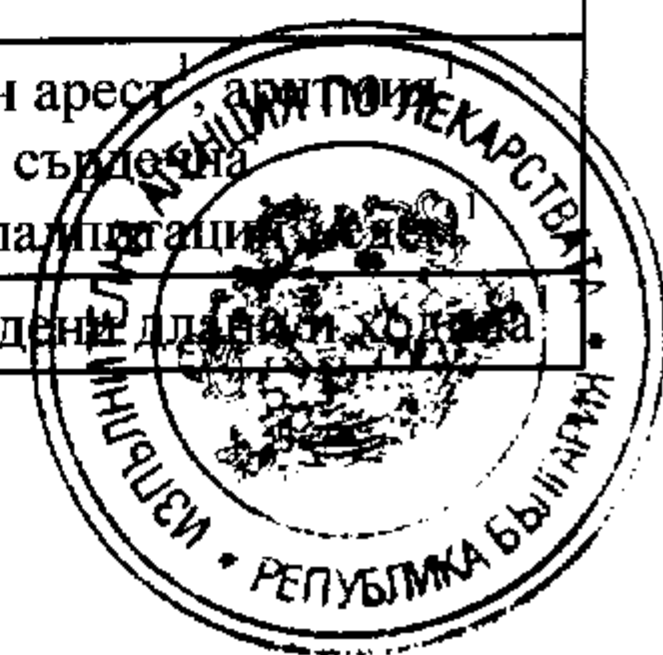
<sup>2</sup> нежелани реакции, наблюдавани само при многократен състав на лекарствения формат на биматопрол/тимолол

Подобно на други локално прилагани офталмологични лекарства, биматопрол/тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Абсорбцията на тимолол може да доведе до подобни нежелани реакции, както при системните бета-блокери. Честотата на системните нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска спрямо тази при системното приложение. За да намалите системната абсорбция вижте точка 4.2.

Допълнителни нежелани реакции, които са били наблюдавани при всяко от активните вещества (биматопрол и тимолол) и потенциално биха могли да се появят и при това лекарствено средство, са изброени по-долу в Таблица 2:

**Таблица 2**

| Системо-органен клас                 | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на имунната система        | системни алергични реакции, включително анафилаксия <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения на метаболизма и храненето | хипогликемия <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Психични нарушения                   | депресия <sup>1</sup> , загуба на памет <sup>1</sup> , халюцинация <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                |
| Нарушения на нервната система        | синкоп <sup>1</sup> , мозъчно-съдов инцидент <sup>1</sup> , засилване на признаците и симптомите на миастения гравис <sup>1</sup> , парестезия <sup>1</sup> , церебрална исхемия <sup>1</sup>                                                                                                  |
| Нарушения на очите                   | намалена корнеална чувствителност <sup>1</sup> , диплопия <sup>1</sup> , птоза <sup>1</sup> , хороидално отлепване след филтрираща хирургична намеса (вж. точка 4.4) <sup>1</sup> , кератит <sup>1</sup> , блефароспазъм <sup>2</sup> , ретинален кръвоизлив <sup>2</sup> , увеит <sup>2</sup> |
| Сърдечни нарушения                   | атриовентрикуларен блок <sup>1</sup> , сърдечен арест <sup>1</sup> , аритмии <sup>1</sup> , сърдечна недостатъчност <sup>1</sup> , застойна сърдечна недостатъчност <sup>1</sup> , болка в гърдите <sup>1</sup> , палипитации <sup>1</sup>                                                     |
| Съдови нарушения                     | хипотония <sup>1</sup> , феномен на Рейно <sup>1</sup> , студени длани и ходане                                                                                                                                                                                                                |





|                                                    |                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения     | обостряне на астма <sup>2</sup> , обостряне на ХОББ <sup>2</sup> , кашлица <sup>1</sup>                                                                    |
| Стомашно-чревни нарушения                          | гадене <sup>1,2</sup> , диария <sup>1</sup> , диспепсия <sup>1</sup> , сухота в устата <sup>1</sup> , болка в корема <sup>1</sup> , повръщане <sup>1</sup> |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан             | псориазиформен обрив <sup>1</sup> или обостряне на псориазис <sup>1</sup> , обриви по кожата <sup>1</sup>                                                  |
| Нарушения на мускулно-скелетната система           | миалгия <sup>1</sup>                                                                                                                                       |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | сексуална дисфункция <sup>1</sup> , намалено либидо <sup>1</sup>                                                                                           |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | астения <sup>1,2</sup>                                                                                                                                     |
| Изследвания                                        | отклонения във функционалните чернодробни показатели <sup>2</sup>                                                                                          |

<sup>1</sup> нежелани реакции, наблюдавани при тимолол

<sup>2</sup> нежелани реакции, наблюдавани при биматопрост

#### Нежелани реакции, съобщавани във връзка с капки за очи, съдържащи фосфат

Случаи на калцификация на роговицата са съобщавани много рядко във връзка с употребата на фосфат-съдържащи капки за очи при някои пациенти със значително увреждане на роговицата.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

Малко вероятно е да се получи локално предозиране с биматопрост/тимолол или да бъде свързано с токсичност.

##### Биматопрост

Следната информация може да бъде полезна, ако биматопрост/тимолол бъде случайно погълнат: при 2-седмични изследвания на плъхове и мишки, перорални дози биматопрост до 100 mg/kg дневно не са показали никаква токсичност. Тази доза, изразена в mg/m<sup>2</sup> е поне 70 пъти по-висока от дозата при случайно поглъщане на една бутилка биматопрост/тимолол от дете с тегло 10 kg.

##### Тимолол

Симптомите на системно предозиране с тимолол включват: брадикардия, хипотония, бронхоспазм, главоболие, замаяност, задух и спиране на сърцето. Изпитване при пациенти с бъбречна недостатъчност доказва, че тимолол не се диализира лесно.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични – бета-блокери.

АТС код: S01ED51

#### Механизъм на действие

Комбинацията биматопрост/тимолол се състои от две активни вещества: биматопрост и тимолол. Тези две вещества намаляват повишеното вътреочно налягане (ВОН) чрез комплементарни механизми на действие, като комбинираният ефект води до допълнително намаляване на ВОН, в сравнение с всяка съставка приложена самостоятелно. Биматопрост/тимолол има бързо начало на действие.

Биматопрост е активно вещество с мощно действие, предизвикващо понижаване на вътреочното налягане. Той е синтетичен простагмид, структурно подобен с простагландин  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), който не действа чрез никой от познатите простагландинови рецептори. Биматопрост избирателно наподобява ефектите на новооткритите биосинтезирани субстанции, наречени простагмиди. Простагмидният рецептор, обаче все още не е структурно идентифициран. Механизмът на действие, по който биматопрост намалява вътреочното налягане при човека, е свързан с повишено отделяне на водниста течност през трабекуларната мрежа и засилване на увеосклералното отделяне.

Тимолол е бета<sub>1</sub> и бета<sub>2</sub> неселективен блокиращ агент на адренергичните рецептори, който няма значима присъща симпатомиметична, директна миокардно потискаща или локално обезболяваща (мембрано-стабилизираща) активност. Тимолол понижава ВОН, като намалява образуването на водниста течност в окото. Точният механизъм на действие не е ясно установен, но потискане на повишения синтез на цикличен АМР, предизвикан от ендогенна бета-адренергична стимулация, е възможно.

#### Клинични ефекти

Ефектът на понижаване на ВОН с биматопрост/тимолол е не по-малък от този, постигнат от комбинираната терапия с биматопрост (един път дневно) и тимолол (два пъти дневно).

Съществуващите литературни данни за биматопрост/тимолол предполагат по-добра ефективност на вечерното прилагане, в сравнение със сутрешното, по отношение на понижаването на ВОН. Независимо от това, трябва да се направи преценка за възможността да се постигне съгласуваност при обмисляне на сутрешно или вечерно прилагане.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на биматопрост/тимолол при деца до 18 години не са установени.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Лекарствен продукт представляващ комбинация от биматопрост и тимолол

Плазмените концентрации на биматопрост и тимолол са определени чрез кръстосано изпитване, сравняващо монотерапевтични лечения с лечението с биматопрост/тимолол при здрави хора. Системната абсорбция на отделните компоненти е минимална и не се повлиява от едновременно им приложение в една лекарствена форма.

При две 12-месечни изпитвания, при които е измервана системната абсорбция, не е наблюдавано кумулиране на нито един от компонентите.





#### Биматопрост

Биматопрост прониква добре през човешката корnea и склера *in vitro*. След очно приложение, системната експозиция на биматопрост е много ниска без кумулиране с течение на времето. След еднократно, дневно, очно приложение на една капка 0,03% биматопрост в двете очи, в продължение на две седмици, кръвните концентрации са се повишили 10 минути след прилагане и са намалели под прага на откриване (0,025 ng/ml) 1,5 часа след прилагане. Средната  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24hrs}$  стойности са били подобни на 7-мия и 14-тия ден и са били съответно приблизително 0,08 ng/ml и 0,09 ng•hr/ml, което показва, че стационарната концентрация на лекарството е била постигната през първата седмица на очно приложение.

Биматопрост се разпределя умерено в тъканите на тялото и системният обем на разпределение при хора, при стационарно състояние е 0,67 l/kg. В човешката кръв, биматопрост се намира предимно в плазмата. Биматопрост се свързва с плазмените протеини приблизително 88%.

Биматопрост е главното съединение, циркулиращо в кръвта, след като влезе в системното кръвообращение, при очно приложение. Биматопрост преминава през оксидиране, N-деетилиране и глюкурониране и образува разнообразни метаболити.

Биматопрост се елиминира главно чрез ренална екскреция, като до 67% от интравенозно приложената доза при здрави доброволци се екскретира в урината, 25% от дозата се екскретира с фекалиите. Елиминационният полуживот, определен след интравенозно приложение, е приблизително 45 минути; общият кръвен клирънс е 1,5 l/hr/kg.

#### Характеристика при по-възрастни хора

След двукратно дневно приложение, средната  $AUC_{0-24hr}$  стойност от 0,0634 ng•hr/ml биматопрост при хора в старческа възраст (лица на 65 години или по-възрастни) е значимо по-висока от 0,0218 ng•hr/ml при по-млади здрави възрастни. Независимо от това, тези данни не са клинично значими, тъй като системната експозиция, както при хора в старческа възраст, така и при по-млади хора, остава много ниска след очно приложение. Не е отбелязано кумулиране на биматопрост в кръвта с течение на времето, като профилът на безопасност е подобен при хора в старческа възраст и при млади пациенти.

#### Тимолол

След очно приложение на 0,5% очни капки, разтвор, при лица, подложени на операция за катаракта, пиковата концентрация на тимолол е 898 ng/ml във воднистата течност на окото, един час след прилагане на дозата. Част от дозата се абсорбира системно, където се метаболизира интензивно в черния дроб. Полуживотът на тимолол в плазмата е около 4 до 6 часа. Тимолол е частично метаболизиран от черния дроб, като тимолол и неговите метаболити се екскретират от бъбреците. Тимолол няма висока степен на свързване с плазмените протеини.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### Лекарствен продукт представляващ комбинация от биматопрост и тимолол

Проучвания за очна токсичност при многократно приложение на биматопрост/тимолол не показват особен риск за хората. Окуларният профил, както и профилът на системна безопасност на отделните компоненти са добре установени.

#### Биматопрост

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционаните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал. При



изследвания на гризачи са наблюдавани видово-специфични аборти, при системни нива на експозиция 33 до 97 пъти по-високи от тези, постигнати при хора след окуларна експозиция.

Очното приложение на биматопрост при маймуни, в концентрации  $\geq 0,03\%$  дневно, в продължение на 1 година е довело до повишена пигментация на ириса и обратими доза-зависими периокуларни ефекти, характеризирани се с издаден горен и/или долен сулкус, и разширяване на палпебралната фисура. Повишената пигментация на ириса се причинява, вероятно, от повишеното стимулиране на продукцията на меланин в меланоцитите, а не поради повишаване на техния брой. Не са били наблюдавани функционални или микроскопични промени, свързани с наблюдаваните периокуларни ефекти и механизмът на действие при тези периокуларни промени не е известен.

#### Тимолол

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Динатриев фосфат дихидрат  
Лимонена киселина монохидрат  
Натриев хлорид  
Калиев хлорид  
Хлороводородна киселина / натриев хидроксид (за коригиране на pH)  
Вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

2 (две) години  
90 (деветдесет) дни след първо отваряне

### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Бели, пластмасови бутилки с обем 5 ml тип Novelia, снабдени с бели, пластмасови капачки на винт с вградени апликатор-капкомери тип Novelia.  
Всяка бутилка съдържа 3 ml разтвор.

1 (една) бутилка заедно с листовка за пациента в картонена кутия.





**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антибиотик-Разград АД  
бул. "Априлско въстание" 68, офис 201  
7200 Разград, България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №: 20230161

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Август 2023

