

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Биматопрост + Тимолол Фармасуис 0,3 mg/ml + 5 mg/ml
Bimatoprost + Timolol PharmaSwiss 0.3 mg/ml + 5 mg/ml

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 (*timolol maleate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Бистър, безцветен, воден разтвор, практически без частици.

pH: 6,8-7,8

Осмоалитет: 290 mOsm/kg $\pm$ 10% (261 – 319 mOsm/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 приложениеДозировка

Препоръчителна доза при възрастни (включително и в старческа възраст)

Препоръчителната доза е една капка Биматопрост + Тимолол Фармасуис в засегнатото око (очи) веднъж дневно, приложена или сутрин или вечер. Трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Съществуващите литературни данни за съдържащите консерванти биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор предполагат, че вечерната доза може да е по-ефективна за намаляване на ВОН, отколкото сутрешната. Но трябва да се прецени вероятността от спазване, когато се има предвид сутрешната или вечерната доза (вижте точка 5.1).

Ако е пропусната една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по план. Дозата не трябва да надвишава една капка дневно в засегнатото(тите) око (очи).

Бъбречни и чернодробни увреждания

Капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml не са проучени при пациенти с чернодробни или бъбречни увреждания. Поради това, трябва да се прилагат с внимание при лечение на такива пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ако трябва да се използва повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, всеки един от тях трябва да се прилага на интервал поне 5 минути.

При използване на назолакримална оклузия или затваряне на клепачите за 2 минути системната абсорбция намалява. Това може да доведе до намаляване на системните странични ефекти и до повишаване на локалното действие.

Биматопрост + Тимолол Фармасуис капки за очи, разтвор, представлява стерилен разтвор, който не съдържа консерванти.

На пациентите трябва да се дадат указания да измиват ръце преди употреба и да избягват да докосват окото или околните структури с връхчето на контейнера, тъй като това може да причини увреждане на окото.

Също така на пациентите трябва да се дадат указания, че при неправилно боравене с очните разтвори те могат да бъдат замърсени от често срещани бактерии, за които е известно, че причиняват очни инфекции. В резултат на използването на замърсени разтвори може да възникне сериозно увреждане на очите и последваща загуба на зрението.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок от втора или трета степен, който не се контролира с пейсмейкър. Изразена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както другите локално прилагани офталмологични лекарствени продукти, активните вещества (тимолол/биматопрост) в Биматопрост + Тимолол Фармасуис могат да се абсорбират системно. Не е наблюдавана повишена системна абсорбция на отделните активни вещества при съдържащите консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml. Поради бета-адренергичния компонент, тимолол, могат да възникнат същите видове сърдечносъдови, белодробни и други нежелани реакции (НЛР), наблюдавани при системните бета-блокери. Честотата на системни ADR след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото след системното приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Сърдечни нарушения

Пациенти със сърдечносъдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, стенокардия на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и подложени на антихипертонична терапия с бета-блокери трябва да бъдат внимателно наблюдавани и трябва да се обмисли терапия с други активни вещества. Пациентите със



сърдечносъдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции.

Поради отрицателните ефекти върху времето на проводимост, бета-блокери трябва да се прилагат с внимание при пациенти със сърдечен блок първа степен.

Съдови нарушения

Пациентите с тежки периферни циркулаторни смущения/нарушения (т.е. тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да бъдат лекувани 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 Фармасуис трябва да се използва с внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Ендокринни нарушения

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

Бета-блокери може също да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

Заболявания на роговицата

Офталмологичните бета-блокери може да индуцират сухота в очите. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да се лекуват с повишено внимание.

Други бета-блокери

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системните бета-блокери може да се усилят при прилагане на тимолол при пациенти, които вече приемат системен бета-блокери. Отговорът при тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава. Употребата на два локални бета-адренергични блокиращи агенти не се препоръчва (вижте точка 4.5).

Анафилактични реакции

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

Хороидално отлепване

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

Хирургична анестезия

Бета-блокерните офталмологични препарати може да блокират системния ефект на бета-агонистите, напр. 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 (AST), аспартат аминотрансфераза (AST) и/или билирубин, капките за очи с биматопрост нямат 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 да започне лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от растеж на миглите и периорбитална хиперпигментация на кожата, тъй като са наблюдавани по време на лечение с капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml. Също така е наблюдавано нарастване на кафявата пигментация на ириса по време на лечение със съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml. Има вероятност нарастването на пигментацията на ириса да е трайно и може да доведе до разлика във вида на очите, ако само едното бъде лекувано.

След като бъде спряно прилагането на капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, пигментацията на ириса може да е постоянна. След 12-месечно лечение със съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml честотата на пигментация на ириса е 0,2%. След 12-месечно лечение само с капки за очи с биматопрост честотата е 1,5% и не се увеличава в следващите 3 години на лечение. Промяната в пигментацията се дължи на повишеното съдържание на меланин в меланоцитите, отколкото на повишаване на броя на меланоцитите. Дълготрайните ефекти на повишена пигментация на ириса не са известни. Промените в цвета на ириса, наблюдавани при офталмологично приложение на биматопрост, може да не бъде забелязано в продължение на няколко месеца до няколко години. Нито невусите, нито точиците на ириса изглежда се засягат от лечението. Съобщава се, че периорбиталната пигментация на тъканта е обратима при някои пациенти.

Макулен оток, включително кистиден макулен оток, се съобщава при съдържащите консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml. Следователно Биматопрост + Тимолол Фармасуис трябва да се използва внимателно при пациенти с афакия, при псевдоафакийни пациенти с луксирана постериорна капсула на очната леща или при пациенти с известни рискови фактори за макулен оток (например вътреочна операция, оклузии на ретиналната вена, очно възпалително заболяване и диабетна ретинопатия). Биматопрост + Тимолол Фармасуис трябва да се използва внимателно при пациенти с активно вътреочно възпаление (например увеит), защото възпалението може да се изостри.

Кожни

Съществува вероятност от израстване на косми в зоните, където капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml влезе неколккратно в контакт с повърхността на кожата. Следователно е важно да се прилага Биматопрост + Тимолол Фармасуис според инструкциите и да се избягва потичането по бузата или други области от кожата.

Други състояния

Капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml не са проучвани при пациенти с възпалителни състояния на окото, неоваскуларна, възпалителна, закритоъгълна глаукома, конгенитална глаукома или тясноъгълна глаукома.



При проучвания на биматопрост 0,3 mg/ml при пациенти с глаукома или очна хипертензия е демонстрирано, че по-честото излагане на окото на повече от 1 доза биматопрост дневно може да намали ефектът на понижаване на ВОН. Пациентите, които използват Биматопрост + Тимолол Фармасуис с други аналози на простагландин, трябва да бъдат наблюдавани за промени на тяхното вътреочно налягане.

Пациентите с анамнеза за контактна свръхчувствителност към сребро не трябва да използват този продукт, тъй като отделените капки може да съдържат следи от сребро.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани никакви конкретни проучвания за взаимодействия с фиксираната комбинация биматопрост/тимолол.

Има потенциал за добавъчни ефекти, водещи до хипотензия и/или изразена брадикардия, когато офталмологичният разтвор, съдържащ бета-блокери, се прилага едновременно с перорални блокери на калциевите канали, гванетидин, бета-адренергични блокери, парасимпатомиметици, антиаритмици (включително амиодарон) и дигиталисови гликозиди.

Съобщава се усилване на системното бета-блокиране (напр. намалена сърдечна честота, депресия) по време на комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Понякога се съобщава мидриаза, произтичаща от едновременната употреба 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 + Тимолол Фармасуис не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходимо. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Биматопрост

Не са налични достатъчно клинични данни от бременности, протичащи при експозиция. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност във високи дози, токсични за майката (вижте точка 5.3).

Тимолол

Епидемиологичните проучвания не показват малформативни ефекти, но показват риск за забавяне на вътрематочния растеж при приложение на бета-блокери по перорален път. В допълнение са наблюдавани признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотензия, респираторен дистрес и хипогликемия) при новородени, когато бета-блокерите са прилагани до раждане. Ако Биматопрост + Тимолол Фармасуис се прилага до раждане, новороденото трябва да се наблюдава внимателно през първите дни от живота. Проучванията при животни с тимолол показват репродуктивна токсичност в дози, значително по-високи от тези, които биха се използвали в клиничната практика (вижте точка 5.3).

Кърмене



Тимолол

Бета-блокери се екскретират в кърмата. Въпреки това, при терапевтични дози тимолол в капки за очи, няма вероятност за достатъчни количества в кърмата, които да доведат до клинични симптоми на бета-блокада при новороденото. 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 кърмещи плъхове. Биматопрост + Тимолол Фармасуис не трябва да се използва от кърмещите жени.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Биматопрост + Тимолол Фармасуис има незначително влияние върху 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 изчака, докато зрението му се проясни, преди да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml

Резюме на профила на безопасност

Докладваните нежелани реакции по време на клиничното проучване с употреба на капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml са ограничени до тези, които са докладвани по-рано за съдържащите консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml или за единично прилаганото активно вещество биматопрост или тимолол. Никакви нови нежелани реакции, специфични за капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, не са наблюдавани при клинични проучвания.

Повечето докладвани нежелани реакции при капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml са свързани с очите, леки по тежест и нито една от тях не е сериозна. Въз основа на 12-седмично проучване на капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, прилагани веднъж дневно, най-често докладваните нежелани реакции при капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml са конюнктивална хиперемия (предимно незначителна до слаба и считана за невъзпалителна по произход) при приблизително 21% от пациентите и води до прекъсване при 1,4% от пациентите.

Таблица с нежеланите реакции

Таблица 1 представя нежеланите реакции, които са докладвани по време на клиничните проучвания на капките за очи, разтвор, без консерванти и съдържащи консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml (нежеланите реакции са представени в низходящ ред по сериозност във всяка група в зависимост от честотата), или през постмаркетинговия период.

Честотата на възможните нежелани реакции, посочени по-долу, е определена като се използва следното правило:

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	От наличните данни не може да бъде направена оценка

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота	реакции на свръхчувствителност, включително признаци или симптоми на алергичен дерматит, ангиоедем, очна алергия
<i>Психични нарушения</i>	С неизвестна честота	безсъние ² , кошмари ²
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	главоболие, замаяване ²
	С неизвестна честота	дисгеузия ²
<i>Нарушения на очите</i>	Много чести	конюнктивална хиперемия
	Чести	точковиден кератит, ерозия на роговицата ² , усещане за парене ² , дразнене на конюнктивата ¹ , очен пруритус, усещане за щипене в окото ² , усещане за чуждо тяло, сухота в очите, еритема на клепача, болка в очите, фотофобия, очна секреция ² , зрителни смущения ² , пруритус на клепача, влошена зрителна острота ² , блефарит ² , оток на клепачите, дразнене на очите, повишена лакримация, растеж на миглите
	Нечести	ирит ² , конюнктивален оток ² , болка в клепача ² , необичайно усещане в окото ¹ , астигматизъм, трихиазис ² , хиперпигментация на ириса ² , по-дълбок клепачен сулкус ² , ретракция на клепача ² , промяна на цвета на миглите (потъмняване) ¹
	С неизвестна честота	кистоиден макулен оток ² , подуване на очите, замъглено зрение ²
<i>Нарушения на сърцето</i>	С неизвестна честота	брадикардия



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	ринит ²
	Нечести	диспнея
	С неизвестна честота	бронхоспазъм (предимно при пациенти с предхождащо бронхоспастично заболяване) ² , астма
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	блефарална пигментация ² , хирзутизъм ² , хиперпигментация на кожата (около очите)
	С неизвестна честота	алопеция ²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	умора

¹ нежелани реакции, наблюдавани само при капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопроп/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml

² нежелани реакции, наблюдавани само при съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопроп/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml

Подобно на други локално прилагани офталмологични лекарства, Биматопроп + Тимолол Фармасуис (биматопроп/тимолол) се абсорбира в системното кръвообращение. Абсорбцията на тимолол може да причини нежелани реакции, сходни с наблюдаваните при системните бета-блокери. Честотата на системните ADR след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото след системното приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани при активните вещества (биматопроп или тимолол) и които могат потенциално да възникнат и при Биматопроп + Тимолол Фармасуис, са посочени по-долу в Таблица 2:

Таблица 2

Системо-органен клас	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	системни алергични реакции, включително анафилаксия ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	хипогликемия ¹
Психични нарушения	депресия ¹ , загуба на памет ¹
Нарушения на нервната система	синкоп ¹ , мозъчно-съдов инцидент ¹ , увеличаване на признаците и симптомите на миастения гравис ¹ , парестезия ¹ , церебрална исхемия ¹
Нарушения на очите	намалена чувствителност на роговицата ¹ , диплопия ¹ , птоза ¹ , отлепване на хороидеята след филтрационна операция (вижте точка 4.4) ¹ , кератит ¹ , блефароспазъм ² , ретинален кръвоизлив ² , увеит ²
Нарушения на сърцето	атриовентрикуларен блок ¹ , сърдечен арест ¹ , аритмия ¹ , сърдечна недостатъчност ¹ , застойна сърдечна недостатъчност ¹ , болка в гърдите ¹ , сърцебиене ¹ , оток ¹
Съдови нарушения	хипотония ¹ , хипертония ² , феномен на Рейно ¹ , студени длани и стъпала ¹



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	екзацербация на астма ² , екзацербация на ХОББ ² , кашлица ¹
Стомачно-чревни нарушения	гадене ^{1,2} , диария ¹ , диспепсия ¹ , сухота в устата ¹ , коремна болка ¹ , повръщане ¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	псориазиформен обрив ¹ или екзацербация на псориазис ¹ , кожен обрив ¹
Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	миалгия ¹
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	сексуална дисфункция ¹ , намалено либидо ¹
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения ^{1,2}
Изследвания	необичайни резултати от чернодробни функционални изследвания (ЧФИ) ²

¹ нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия с тимолол

² нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия с биматопрост

Нежелани реакции, докладвани при капки за очи, които съдържат фосфат

Много рядко при някои пациенти със значимо увреждане на роговиците са съобщавани случаи на калцификация на роговицата във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфати.

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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма вероятност за предозиране с Биматопрост + Тимолол Фармасуис при локално приложение или за свързано с токсичност събитие.

Биматопрост

Ако Биматопрост + Тимолол Фармасуис бъде погълнато случайно, следната информация може да бъде полезна: при двуседмични проучвания на плъхове и мишки с перорален прием на дози биматопрост до 100 mg/kg/ден не са показали никаква токсичност. Тази доза, изразена в mg/m², е поне 70 пъти по-висока, отколкото дозата при случайно поглъщане от една бутилка с Биматопрост + Тимолол Фармасуис от дете с тегло 10 kg.

Тимолол

Симптомите на системно предозиране с тимолол включват: брадикардия, хипотензия, бронхоспазъм, главоболие, замаяване, задух и сърдечен арест. Проучване при пациенти с бъбречна недостатъчност показва, че тимолол не се диализира лесно.



При предозиране лечението трябва да е симптоматично и подкрепящо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични, бета-блокери – АТС код: S01ED51

Механизъм на действие

Биматопрост + Тимолол Фармасуис съдържа две активни вещества: биматопрост и тимолол. Тези два компонента намаляват повишеното вътреочно налягане (ВОН) чрез допълващи се механизми на действие и комбинираният ефект води до допълнително намаляване на ВОН в сравнение с всяко от съединенията, приложено самостоятелно. Капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml имат бързо начало на действие.

Биматопрост е мощно очно хипотензивно активно вещество. Той е синтетичен простагмид, структурно подобен на простагландин $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), който не действа посредством никакви известни простагландинови рецептори.

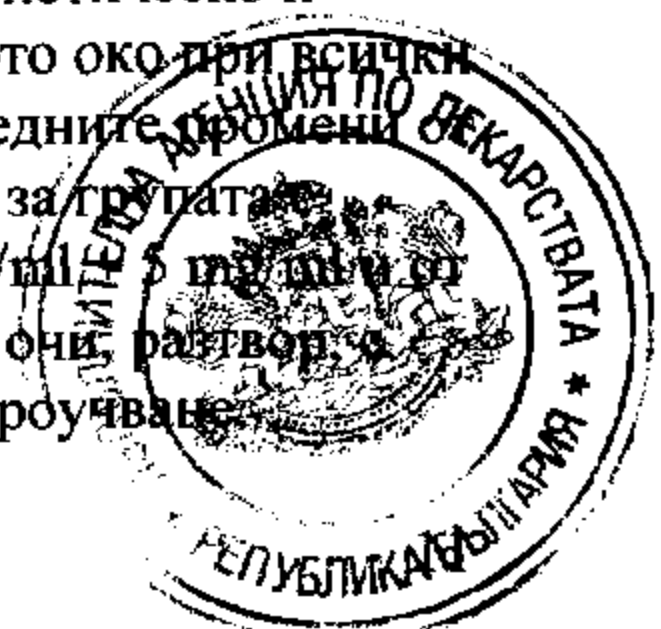
Биматопрост избирателно наподобява ефектите на новооткритите биосинтезирани вещества, наречени простагмиди. Но структурата на простагмидния рецептор все още не е определена. Механизмът на действие, чрез който биматопрост намалява вътреочното налягане при хората, е чрез увеличаване на оттичането на водниста течност през трабекуларна мрежа и повишаването на увеосклералния отток.

Тимолол е бета₁ и бета₂ неселективен блокер на адренергичните рецептори, който няма значимо присъщо симпатомиметично действие, директно действие на миокарден депресант или локално анестетично (стабилизиращо мембраните) действие. Тимолол понижава ВОН чрез намаляване на образуването на воднист сок. Точният механизъм на действие не е ясно установен, но е възможно инхибиране на повишения цикличен АМР синтез, причинен от ендогенна бета-адренергична стимулация.

Клинични ефекти

12-седмично (двойно-маскирано, рандомизирано, в паралелни групи) клинично проучване сравни ефикасността и безопасността на капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml със съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml при пациенти с глаукома или очна хипертензия. Капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml постигат неинфериорна ефикасност на понижаване на ВОН в сравнение със съдържащите консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml: горната граница от 95% CI при различните лечения е в рамките на предварително определената допустима граница от 1,5 mm Hg при всяка оценена времева точка (час 0, 2-ри и 8-ми) през седмица 12 (за първичен анализ) и също така през седмица 2 и 6 за средна промяна на ВОН на слабото око от изходно ниво (ВОН на слабото око се отразява на окото с по-високо средно диурнално ВОН на изходно ниво). Всъщност горната граница от 95% CI не надвишава 0,14 mm Hg през седмица 12.

Двете групи за лечение показват значителни средни понижения в статистическо и клинично отношение от изходно ниво по отношение на ВОН на слабото око при всички времеви точки за проследяване през цялото проучване ($p < 0,001$). Средните промени от изходно ниво на ВОН на слабото око варират от -9,16 до -7,98 mm Hg за групата с капки за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml и от -9,03 до -7,72 mm Hg за групата със съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml през цялото 12-седмично проучване.



Капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml също така постигат еквивалентна ефикасност на понижаване на ВОН спрямо съдържащите консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml при ВОН на средно и слабо око при всяка времева точка за проследяване през седмица 2, 6 и 12.

Въз основа на проучванията на съдържащите консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ефектът на понижаване на ВОН на капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml е неинфериорен спрямо този, постигнат чрез допълваща терапия с биматопрост (веднъж дневно) и тимолол (два пъти дневно).

Данните от наличните литературни източници за съдържащите консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml предполагат, че вечерната доза може да е по-ефективна за намаляване на ВОН, отколкото сутрешната. Но трябва да се обмисли вероятността от спазване, когато се има предвид сутрешната или вечерната доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на капките за очи, разтвор, без консерванти с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml при деца на възраст под 18 години не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Капки за очи, разтвор, лекарствен продукт с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml
Плазмените концентрации на биматопрост и тимолол са определени в кръстосано проучване, сравняващо лечението чрез монотерапии, с лечението със съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml при здрави участници. Системната абсорбция на отделните компоненти е минимална и не се повлиява от едновременно прилагане в една формулировка.

В две 12-месечни проучвания на съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, при които е измерена системната абсорбция, не е наблюдавано натрупване на нито един от отделните компоненти.

Биматопрост

Биматопрост прониква добре в роговицата на човека и в склерата при *in vitro*. След приложение в очите системната експозиция на биматопрост е много ниска без натрупване с течение на времето. След приложение в очите веднъж дневно по една капка от биматопрост 0,03% в двете очи в продължение на две седмици концентрациите в кръвта достигат връхна точка 10 минути след прилагането на дозата и падат под долната граница за откриване (0,025 ng/ml) в рамките на 1,5 часа след прилагане на дозата. Средните стойности на C_{max} и $AUC_{0-24hrs}$ са подобни в ден 7 и 14 при съответно приблизително 0,08 ng/ml и 0,09 ng·hr/ml, което показва, че е достигната устойчива концентрация на лекарството по време на първата седмица от прилагането на дозата в очите.

Биматопрост се разпределя умерено в тъканите на тялото, а системният обем на разпределение при хората в устойчиво състояние е 0,67 l/kg. В човешката кръв биматопрост се намира основно в плазмата. Свързването с плазмения протеин на биматопрост е приблизително 88%.



Биматопрост е главното съединение, циркулиращо в кръвта, след като достигне системното кръвообращение, при очно приложение. Впоследствие биматопрост преминава през окисление, N-деетилиране и глюкурониране, за да образува разнообразна гама от метаболити.

Биматопрост се елиминира главно чрез бъбречна екскреция, до 67% от интравенозната доза, приложена на здрави доброволци, се екскретира в урината, 25% от дозата се екскретира чрез изпразненията. Полуживотът на елиминация, определен след интравенозно приложение, е приблизително 45 минути; общото пречистване на кръвта е 1,5 l/hr/kg.

Характеристики при пациенти в старческа възраст

След прилагане на доза биматопрост 0,3 mg/ml по два пъти дневно средната стойност на AUC_{0-24hrs} от 0,0634 ng•hr/ml биматопрост при пациентите в старческа възраст (пациенти на възраст 65 години или по-възрастни) е значително по-висока от 0,0218 ng•hr/ml при младите здрави възрастни.

Но този резултат не е клинично значим, тъй като системната експозиция за пациентите в старческа възраст и младите пациенти остава много ниска след прилагането на дозата в очите. Няма натрупване на биматопрост в кръвта с течение на времето и профилът на безопасност е сходен при пациенти в старческа възраст и млади пациенти.

Тимолол

След приложение в очите на 0,5 % капки за очи, разтвор при хора, подложени на операция на катаракта, върховата концентрация на тимолол е 898 ng/ml във воднистата течност един час след приложение на дозата. Част от дозата се абсорбира системно, където се метаболизира в значителна степен в черния дроб. Полуживотът на тимолол в плазмата е около 4 до 6 часа. Тимолол се метаболизира частично в черния дроб, като тимолол и неговите метаболити се екскретират от бъбреците. Тимолол не се свързва в значителна степен с плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Капки за очи, разтвор, лекарствен продукт с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml
Проучвания за токсичност при многократно прилагане в очите на съдържащи консерванти капки за очи, разтвор, с биматопрост/тимолол 0,3 mg/ml + 5 mg/ml не показват никакви конкретни опасности за хората. Очният и системният профил на безопасност на отделните компоненти е добре установен.

Биматопрост

Неклинични данни показват, че няма конкретна опасност за хората, които данни са базирани на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, канцерогенен потенциал. При проучвания на гризачи са наблюдавани видово-специфични аборти при системни нива на експозиция от 33 до 97 пъти, които са постигнати при хора след приложение в очите.

Приложението на биматопрост в очите при маймуни в концентрации от $\geq 0,03\%$ дневно в продължение на 1 година е довело до повишена пигментация на ириса и до periокуларни ефекти, свързани с обратимата доза, характеризиращи се с издаден горен и/или долен сулкус и разширяване на клепачната цепка. Повишената пигментация на ириса изглежда е причинена от повишеното стимулиране на продукцията на меланин от меланоцитите, а не поради повишаване на техния брой. Не са наблюдавани никакви функционални или микроскопични промени, свързани с periокуларните ефекти. Механизмът на действие за periокуларните промени е неизвестен.



Тимолол

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

Лимонена киселина монохидрат E330

Натриев хидроксид E524 или/и хлороводородна киселина E507 (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка, след първото отваряне, продуктът може да се съхранява максимум 28 дни. Не се изискват специални условия на съхранение. Времето и условията на съхранение при употреба, са отговорност на потребителя.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Разтвор от 3 ml в бяла, непрозрачна LDPE бутилка от 5 ml и бяла дюза Novelia (HDPE и силикон) с бяла HDPE капачка.

Видове опаковки: 1 или 3 бутилки от 3 ml разтвор в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Prague 7

Чешка Република



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2017

