

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Биматопрост АБР 0,1 mg/ml капки за очи, разтвор
Bimatoprost ABR 0.1 mg/ml eye drops solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 0,1 mg биматопрост (bimatoprost).

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 6,8 до 7,8; осмолалитет между 260 и 320 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Понижение на повишеното вътреочно налягане при хронична откритоъгълна глаукома и очна хипертензия при възрастни (като монотерапия или като допълнителна терапия към бета-блокери).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Препоръчителната доза е една капка в засегнатото/ите око/очи, един път дневно, приложена вечер. Дозата не трябва да превишава едно приложение дневно, тъй като по-честото приложение може да намали ефекта на понижаване на вътреочното налягане.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на биматопрост при деца на възраст до 18 години все още не са установени.

Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане:

Биматопрост не е проучван при пациенти с бъбречно или умерено до тежко чернодробно увреждане и поради това трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти. При пациенти с анамнеза за леко чернодробно заболяване или абнормни изходни стойности на аланин аминотрасфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и/или билирубин, биматопрост 0,1 mg/ml капки за очи, разтвор не е оказал нежелан лекарствен ефект върху чернодробните функции в продължение на 24 месеца.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240124
Разрешение №	65503 / 21-05-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



Биматопрост АБР капки за очи, разтвор е стерилен разтвор, който не съдържа консервант.

Начин на приложение

Ако се използва повече от един локален очен лекарствен продукт, всеки един трябва да се прилага през интервал от най-малко 5 минути

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Очни

Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от развитие на периорбитопатия, свързана с простагландинов аналог (ППА) и повишена пигментация на ириса, тъй като такива ефекти са били наблюдавани при лечение с биматопрост. Някои от тези изменения могат да бъдат трайни и да доведат до нарушено зрително поле и разлика във външния вид между двете очи, ако само едно от тях е лекувано (вж. точка 4.8).

Кистоиден едем на макулата е съобщаван нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) след лечение с биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор. Поради това биматопрост трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за макулен едем (напр. афакични пациенти, псевдоафакични пациенти с разкъсана задна лещена капсула).

Има редки спонтанни съобщения за реактивиране на предходни корнеални инфилтрати или очни инфекции при биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор. Биматопрост трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с предходна анамнеза за значими очни вирусни инфекции (напр. херпес симплекс) или увеит/ирит.

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

Кожни

Съществува потенциална възможност за поява на окосмяване в зоните, където биматопрост разтвор влиза в контакт с кожната повърхност многократно. Затова е важно биматопрост да се прилага съгласно указанията и да се избягва стичането му по бузата или други кожни области.

Респираторни

Биматопрост не е проучван при пациенти с нарушена респираторна функция. Въпреки че има ограничена информация за пациенти с анамнеза за астма или ХОББ, в постмаркетинговия период има съобщения за обостряне на астма, диспнея и ХОББ, както и съобщения за астма. Честотата на тези симптоми не е известна. Пациенти с ХОББ, астма или компрометирана респираторна функция поради други състояния трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Сърдечно-съдови

Биматопрост не е проучван при пациенти със сърдечен блок, по-тежък от първа степен, или при неконтролирана застойна сърдечна недостатъчност. Има ограничен брой спонтанни съобщения за брадикардия или хипотония при биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор. Биматопрост трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, предразположени към забавена сърдечна дейност или понижено кръвно налягане.



Допълнителна информация

В проучвания на биматопрост 0,3 mg/ml при пациенти с глаукома или очна хипертензия е установено, че по-честото излагане на окото на повече от една доза биматопрост дневно може да намали ефекта на понижаване на ВОН (вж. точка 4.5). Пациенти, които използват биматопрост с други простагландинови аналози, трябва да бъдат наблюдавани за промени в тяхното вътреочно налягане.

Има съобщения за развитие на бактериален кератит, свързан с използването на многодозови контейнери на очни продукти за локално приложение. Тези контейнери са били неволно замърсени от пациенти, които в повечето случаи, са имали съпътстващо очно заболяване. Пациенти с нарушение на очната епителна повърхност са с повишен риск от развитие на бактериален кератит.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да мият ръцете си преди употреба и да избягват контакт на крайника на контейнера с окото или околните структури, за да се предотврати травма на окото и замърсяване на разтвора.

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

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не се очакват взаимодействия при хора, тъй като системните концентрации на биматопрост са изключително ниски (под 0,2 ng/ml) след очно приложение на биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор. Биматопрост се биотрансформира чрез някой от многобройните ензими и биохимични вериги и при предклиничните проучвания не са наблюдавани ефекти върху чернодробните ензими, метаболизиращи лекарствените вещества.

В клинични проучвания биматопрост е използван едновременно с голям брой различни офталмологични бета-блокери продукти, без данни за взаимодействие.

Едновременната употреба на биматопрост и антиглаукомни продукти, различни от локалните бета-блокери, не е оценявана по време на допълнителна глаукомна терапия.

Съществува потенциална възможност ефектът на понижаване на ВОН на простагландиновите аналози (като напр. биматопрост) да бъде намален при пациенти с глаукома или очна хипертензия, когато се използват с други простагландинови аналози (вж. точка 4.4).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на биматопрост при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

Биматопрост АБР не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали биматопрост се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че биматопрост се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Биматопрост АБР, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.



Фертилитет

Няма данни за ефектите на биматопрост върху фертилитета при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Биматопрост АБР повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Както при всяко 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

При 12-месечно фаза III клинично проучване приблизително 38% от пациентите, лекувани с биматопрост 0,1 mg/ml капки за очи, разтвор, получават нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е хиперемия на конюнктивата (в повечето случаи незначителна до лека и с невъзпалителен характер), наблюдавана при 29% от пациентите. В 12-месечното проучване приблизително 4% от пациентите прекратяват участието си, поради някакво нежелано събитие.

Следните нежелани лекарствени реакции са били съобщени по време на клинични проучвания с биматопрост 0,1 mg/ml капки за очи, разтвор или през постмаркетинговия период. Повечето са били очни, леки и никоя не е била сериозна.

Много честите ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) нежелани лекарствени реакции са представени съгласно системно-органи класове в Таблица 1, като при всяко групиране в зависимост от честотата са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

Системо-органи клас	Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на нервната система</i>	нечести	главоболие
	с неизвестна честота	замайване
<i>Нарушения на очите</i>	много чести	конюнктивална хиперемия, периорбитопатия, свързана с простагландинов аналог
	чести	точковиден кератит, очно дразнене, очен пруритус, растеж на миглите, болка в очите, еритем на клепача, пруритус на клепача
	нечести	астенопия, замъглено зрение, нарушение на конюнктивата, конюнктивален едем, хиперпигментация на ириса, мадароза, едем на клепача
	с неизвестна честота	пигментация на клепача, макулен едем, сухо око, секрция от окото, оток на окото, повишено усещане за чуждо тяло в окото, повишено



		сълзене, очен дискомфорт, фотофобия
Съдови нарушения	с неизвестна честота	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	с неизвестна честота	астма, обостряне на астма, обостряне на ХОББ и диспнея
Стомашно-чревни нарушения	нечести	гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	хиперпигментация на кожата, хиперхидроза
	нечести	суха кожа, крусти по ръба на клепача, пруритус
	с неизвестна честота	промяна в цвета на кожата (около очите)
Нарушения на имунната система	с неизвестна честота	реакция на свръхчувствителност, включително прояви и симптоми на очна алергия и алергичен дерматит

Описание на избрани нежелани реакции

Периорбитопатия, свързана с простагландинов аналог (ППА)

Простагландиновите аналози, включително биматопрост, могат да предизвикат периорбитални липодистрофични промени, които могат да доведат до задълбочаване на сулкуса на клепача, птоза, енофталам, ретракция на клепача, инволюция на дерматохалаза и показване на долната част на склерата. Измененията обикновено са леки, могат да се проявят най-рано един месец след започване на лечение с биматопрост и е възможно да предизвикат нарушение на зрителното поле дори без да е забелязано от пациента. ППА също така се свързва с периокуларна кожна хиперпигментация или промяна на цвета и хипертрихоза. Наблюдавано е, че всички изменения са частично или напълно обратими при прекратяване на лечението или преминаване към алтернативни лечения.

Хиперпигментация на ириса

Възможно е повишената пигментация на ириса да остане постоянна. Промяната в пигментацията се дължи по-скоро на повишено съдържание на меланин в меланоцитите, а не на повишение на броя на меланоцитите. Дългосрочните ефекти от повишената пигментация на ириса не са установени. Промените в цвета на ириса, наблюдавани при очно приложение на биматопрост, може да не са забележими за период от няколко месеца до години. Обикновено кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на ириса и целият ирис или части от него стават по-кафеникави. Нито невусите, нито луничките в ириса се засягат от лечението. На 12-ия месец честотата на хиперпигментация на ириса при биматопрост 0,1 mg/ml капки за очи, разтвор е 0,5%. На 12-ия месец честотата при биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор е 1,5% и не се повишава след 3-годишно лечение.

Над 1 800 пациенти са били лекувани с биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор по време на клинични проучвания. На базата на комбинирани данни от фаза III монотерапия и допълнителна употреба на биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са:

- растеж на миглите при до 45% през първата година, като честотата на нови съобщения намалява до 7% на 2-та година и до 2% на 3-та година;
- конюнктивална хиперемия (в повечето случаи незначителна до лека и с невъзпалителен характер) до 44% през първата година, като честотата на нови съобщения намалява до 13% на 2-та година и до 12% на 3-та година;



- очен пруритус при до 14% от пациентите през първата година, като честотата на нови съобщения намалява до 3% на 2-та година и до 0% на 3-та година. По-малко от 9% от пациентите прекъсват поради някакво нежелано събитие през първата година, като честотата на допълнителното прекъсване от страна на пациентите е 3%, както на 2-та, така и на 3-та година.

Допълнителните нежелани лекарствени реакции, съобщавани с биматопрост 0,3 mg/ml, са представени на Таблица 2. Повечето са били очни, леки до умерени и никоя не е била сериозна. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	чести	главоболие
	нечести	замайване
Нарушения на очите	много чести	очен пруритус, растеж на миглите
	чести	ерозия на корнеята, парене в окото, алергичен конюнктивит, блефарит, влошена зрителна острота, астигматизъм, конюнктивален едем, усещане за чуждо тяло, сухота в окото, очна болка, фотофобия, съзрване, очна секреция, нарушение на зрението/замъглено зрение, повишена пигментация на ириса, потъмняване на миглите
	нечести	ретинална хеморагия, увеит, цистоиден макулен едем, ирит, блефароспазм, ретракция на клепача, периорбитален едем
Съдови нарушения	чести	хипертония
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	нечести	хирзутизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	нечести	астения
Изследвания	чести	абнормни функционални чернодробни показатели

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

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране и е малко вероятно да настъпят след очно приложение.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Следната информация може да бъде полезна, ако биматопрост бъде случайно погълнат: при 2-седмични проучвания на плъхове и мишки, перорални дози до 100 mg/kg/дневно не са показали никаква токсичност. Тази доза, изразена в mg/m² е най-малко 210 пъти по-висока от дозата при случайно поглъщане на една бутилка Биматопрост АБР 0,1 mg/ml капки за очи, разтвор от дете с тегло 10 kg.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични препарати, простагландинови аналози.
АТС код: S01EE03.

Механизъм на действие

Механизмът на действие, по който биматопрост намалява вътреочното налягане при хора, е чрез увеличаване на изтичането на вътреочна течност през трабекуларната мрежа и засилване на увеосклералния отток.

Намалението на вътреочното налягане започва приблизително 4 часа след първото приложение и максимален ефект се постига след приблизително 8 до 12 часа.

Продължителността на ефекта трае най-малко 24 часа.

Биматопрост е мощен очен хипотензивен продукт. Той е синтетичен простаמיד, структурно свързан с простагландин F_{2a} (PGF_{2a}), който не действа чрез никой от познатите простагландинови рецептори. Биматопрост избирателно наподобява ефектите на новооткритите биосинтезирани субстанции, наречени простамиди. Простаמידният рецептор, обаче все още не е структурно идентифициран.

При 12-месечно основно клинично проучване с биматопрост 0,1 mg/ml капки за очи при възрастни, средните дневни стойности на ВОН, измерени при всички визити по време на 12-месечния период на проучването, не се различават с повече от 1,1 mmHg през деня и никога не са по-високи от 17,7 mmHg.

Има ограничен опит с използване на биматопрост при пациенти с глаукома с отворен ъгъл, с псевдоексфолиативна и пигментна глаукома, както и хронична глаукома със затворен ъгъл с открита иридотомия.

При клиничните проучвания не са наблюдавани клинично свързани ефекти върху сърдечната честота и кръвното налягане.

Педиатрична популация

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

5.2. Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Биматопрост прониква добре през човешката корнея и склера *in vitro*. След очно приложение при възрастни, системната експозиция на биматопрост е много ниска и не се кумулира след време. След еднократно, дневно, очно приложение на една капка биматопрост 0,3 mg/ml в двете очи, в продължение на две седмици, кръвните концентрации са се повишили 10 минути след прилагането и са намалели под прага на откриване (0,025 ng/ml) 1,5 часа след прилагането. Средните C_{max} и AUC_{0-24hr} 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 биматопрост е била постигната през първата седмица на очно приложение.

Разпределение

Биматопрост е умерено разпределен 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. Свързването на биматопрост с плазмените протеини е приблизително 88%.

Биотрансформация

Биматопрост е основното, циркулиращо в кръвта съединение, след като след очно приложение достигне до системното кръвообращение. Биматопрост преминава през окисление, N-деетилиране и глюкурониране и образува различни метаболити.

Елиминиране

Биматопрост се отделя 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.

Характеристики при пациенти в старческа възраст

След двукратно дневно приложение на биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор, средната AUC_{0-24hr} стойност от 0,0634 ng•hr/ml биматопрост при хора в старческа възраст (хора на 65 години или по-възрастни) е била значимо по-висока от 0,0218 ng•hr/ml при по-млади здрави възрастни. Тези данни обаче 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 наблюдавано кумулиране на биматопрост в кръвта, с течение на времето и профилът на безопасност е бил подобен при хора в старческа възраст и при млади пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Очното приложение на биматопрост при маймуни, в концентрация $\geq 0,3$ mg/ml дневно, в продължение на 1 година е довело до повишена пигментация на ириса и обратими доза-зависими periокуларни ефекти, характеризирани с издаден горен и/или долен сулкус и разширяване на палпебралната фисура. Изглежда, че повишената пигментация на ириса се причинява от повишеното стимулиране на продукцията на меланин в меланоцитите, а не от увеличение на техния брой. Не са наблюдавани функционални или микроскопични промени, свързани с periокуларните ефекти, а механизмът на действие при тези periокуларни промени не е известен.

Биматопрост не е бил мутагенен или карциногенен в серии от *in vitro* и *in vivo* проучванията.



Биматопрост не е нарушил фертилитета на плъхове при дози от 0,6 mg/kg/дневно (най-малко 103 пъти по-високи от предвидената доза за човешка експозиция). При проучвания на ембрио/феталното развитие са наблюдавани аборти, но не и ефекти върху развитието при мишки и плъхове, при дози най-малко 860 пъти или 1 700 пъти по-високи от съответните дози при хора. Тези дози са довели до системни експозиции най-малко 33 до 97 пъти по-високи от съответната предвидена експозиция при хора. В пери/постнатални проучвания при плъхове, токсичността при майката е причинила намалено гестационно време, смърт на фетуса и намалено тегло на новороденото при $\geq 0,3$ mg/kg/дневно (най-малко 41 пъти над предвидената експозиция при хора). Невроповеденческите функции на поколението не са били засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина / натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Пречистена вода

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.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бели, пластмасови бутилки с обем 5 ml тип Novelia, снабдени с бели, гама стерилни 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. №:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2024

