

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бимифри Комби 0,3 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор
Bimifree Combi 0.3 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml разтвор съдържа 0,3 mg биматопрост (bimatoprost) и 5 mg тимолол (timolol) (еквивалентни на 6,83 mg тимололов малеат).

Всяка бутилка съдържа 3 ml разтвор.

Помощно вещество с известно действие: фосфати.

Всеки ml разтвор съдържа около 1,4 mg фосфати.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор

Безцветен, прозрачен разтвор

pH: 6.8 – 7.6

Осмоалитет: 270 до 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 не се повлияват достатъчно от локални бета-блокери или простагландинови аналози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Препоръчителната доза е една капка от Бимифри Комби 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 биматопрост/тимолол (форма, съдържаща консервант бензалкониев хлорид (БХ), 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 план. Дозата не трябва да надвишава една капка дневно в засегнатото/ите око/очи.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки 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 (0,3 mg + 5 mg)/ml при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за очно приложение.

Бимифри Комби е стерилен разтвор, който не съдържа консерванти.

Преди поставянето на капките за очи:

- Когато използвате за първи път, преди поставяне в окото трябва да проверите капкомера на бутилката като изстискате една капка във въздуха, далече от окото.
- Когато се уверите, че може да поставяте по една капка, заемете удобна позиция (може да седнете, да легнете по гръб или да застанете срещу огледалото).

Инструкции за употреба:

1. Пациентът трябва да измие внимателно ръцете си преди да използва това лекарство.
2. Ако опаковката или бутилката са повредени, лекарството не трябва да се използва.
3. Когато лекарството се използва за пръв път, отвъртете капачката, след като сте се убедили, че запечатващият пръстен не е счупен. Трябва да се усети известно съпротивление при счупването на пръстена.
4. Ако запечатващият пръстен е хлабав, трябва да се изхвърли, защото може да попадне в окото и да причини нараняване.
5. Пациентът трябва да наведе главата си назад и да дръпне внимателно надолу долния клепач, докато се образува малко джобче между окото и клепача. Трябва да се избягва контакт между върха на бутилката и окото, клепача или пръстите.
6. Пациентът трябва да стисне леко бутилката и да капне една капка в джобчето. Може да минат няколко секунди между стискането и падането на капката. Да не се стиска бутилката много силно.
7. Да се притисне слъзния канал около 2 минути (с пръст върху ъгъла на затвореното око, там, където окото се среща с носа), и да се задържи окото затворено. Това осигурява абсорбирането на капката в окото и спира навлизането ѝ през слъзния канал в носа.
8. Да се повторят стъпки 5, 6 и 7, ако лекарят е преценил така.
9. След употреба и преди следващото накапване бутилката да се стръска в посока надолу без да се докосва върха на капкомера, за да се отстрани остатъчната течност от връхчето. Това е необходимо, за да се осигури освобождаването на следващата капка. След накапването бутилката се затваря чрез завъртане на капачката.

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

Ако се използват други очни продукти за локална употреба, да се изчака поне 5 минути между тях. Маз за очи трябва да се употребява последна.

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 синусов възел, сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок втора и трета степен, не-контролиран с пейсмейкър. Явно изразена 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/биматопрол) в Бимифри Комби 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.

Сърдечни нарушения

Пациенти със сърдечно-съдови заболявания (например коронарна болест на сърцето, ангина на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и на терапия, понижаваща кръвното налягане с бета-блокери, трябва критично да се оценяват и 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 микроциркулаторни нарушения (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 бронхоспазъм при пациенти с астма, са съобщени при приложение на някои офталмологични бета-блокери.

Бимифри Комби трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/средна хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и то само ако потенциалните 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-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокерите могат също така да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

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 усилен, когато се приема тимолол от пациенти, които вече приемат системни бета-блокери. Реакцията на тези пациенти трябва да се наблюдава отблизо. Употребата на две локални бета-адренергични блокиращи средства 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 лечение 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 (например 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 (AST), 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 от периорбитопатия, свързана с простагландинов аналог (ППА) и повишена пигментация на ириса, тъй като такива са били наблюдавани при лечение с биматопрост и биматопрост/тимолол. 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).

Едем на макулата, включително кистоиден едем на макулата е съобщен при биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml без ВАС. Поради това Бимифри Комби 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).

Бимифри Комби 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 Бимифри Комби влиза многократно в контакт с кожната повърхност. Поради това е важно Бимифри Комби да се прилага според инструкциите и да не се оставя да потече по бузата или други кожни зони.

Други състояния

Биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml без ВАС 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 Бимифри Комби с други простагландинови 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 добавъчен 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 (например 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. Бимифри Комби не трябва да се използва 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 Бимифри Комби 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, не е 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. Бимифри Комби не трябва да се прилага при кърмещи жени.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без БХ, върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант, 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

Биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант (БХ)

Обобщение на профила за безопасност

Нежеланите реакции, съобщавани по време на клиничните изпитвания с употреба на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант, се свеждат до тези, описани в предишни съобщения за някое от двете активни вещества биматопрост и тимолол. При клиничните изпитвания не са наблюдавани нови нежелани реакции, специфични за биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант.

Мнозинството от нежеланите реакции, съобщени за биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант са очни, леки и не са сериозни.

На базата на 12-седмично изпитване на за биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант приложен веднъж дневно, най-често съобщаваните НЛР са конюнктивална хиперемия (предимно незначителна до слаба и считана за невъзпалителна по произход) в почти 21% от пациентите, което е довело до прекъсване на терапията при 1,4% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, които са съобщавани по време на клиничните изпитвания при биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант и биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор с консервант, при всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност) или в постмаркетинговия период.

Честотата на възможните нежелани реакции, посочени по-долу, е определена съгласно следната конвенция:

Много чести	$\geq 1/10$
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 за честотата

Таблица 1

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота	реакции на свръхчувствителност, включително признаци и симптоми на алергичен дерматит, ангиоедем, очна алергия
<i>Психични нарушения</i>	С неизвестна честота	безсъние ² , кошмари ²
	Чести	главоболие, замаяност ²

<i>Нарушения на нервната система</i>	С неизвестна честота	дисгеузия ²
<i>Нарушения на очите</i>	Много чести	конюнктивална хиперемия, периорбитопатия, свързана с простагландинов аналог
	Чести	точковиден кератит, ерозия на корнеята ² , чувство на парене ² , конюнктивално дразнене ¹ , сърбеж в очите, смъдене ² , усещане за чуждо тяло, сухо око, еритем на клепача, болка в очите, фотофобия, очна секреция ² , визуални нарушения ² , сърбеж на клепача, влошена зрителна острота ² , блефарит ² , оток на клепача, очно дразнене, повишено сълзене, растеж на мигли
	Нечести	ирит ² , конюнктивален оток ² , болка на клепача ² , необичайно усещане в окото ¹ , астенопия, трихиаза ² , хиперпигментация на ириса ² , ретракция на клепача ² , промяна на цвета на миглите (потъмняване) ¹ .
	С неизвестна честота	кистоиден едем на макулата ² , оток на очите, замъглено зрение ²
<i>Нарушения на сърцето</i>	С неизвестна честота	брадикардия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	ринит ²
	Нечести	диспнея
	С неизвестна честота	bronхоспазъм (предимно при пациенти с предшестващо бронхоспастично заболяване) ² , астма
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	блефарална пигментация, хирзутизъм ² , хиперпигментация на кожата (около очите).
	С неизвестна честота	алопеция ²
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	С неизвестна честота	умора

1. нежелани реакции, наблюдавани само при състав на лекарствената формата без консервант

2. нежелани реакции, наблюдавани само при състав на лекарствената формата с консервант

Описание на избрани нежелани реакции

Периорбитопатия, свързана с простагландинов аналог (ППА)

Простагландиновите аналози, включително Бимифри Комби, 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 Бимифри Комби 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. 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.

Подобно на други локално прилагани офталмологични лекарства, биматопрост/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 (биматопрост или тимолол) и потенциално биха могли да се появят при комбинацията, са изброени по-долу в Таблица 2:

Таблица 2

Системо-органен клас	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	системни алергични реакции, включително анафилаксия ¹
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	хипогликемия ¹
<i>Психични нарушения</i>	депресия ¹ , загуба на памет ¹ , халюцинация ¹
<i>Нарушения на нервната система</i>	синкоп ¹ , мозъчно-съдов инцидент ¹ , засилване на признаците и симптомите на миастения гравис ¹ , парестезия ¹ , церебрална исхемия ¹
<i>Нарушения на очите</i>	намалена корнеална чувствителност ¹ , диплопия ¹ , птоза ¹ , хороидално отлепване след филтрираща хирургична намеса (вж.точка 4.4) ¹ , кератит ¹ , блефароспазъм ² , ретинален кръвоизлив ² , увеит ²
<i>Нарушения на сърцето</i>	атриовентрикуларен блок ¹ , сърдечен арест ¹ , аритмия ¹ , сърдечна недостатъчност ¹ , застойна сърдечна недостатъчност ¹ , болка в гърдите ¹ , palpitations ¹ , едем ¹
<i>Съдови нарушения</i>	хипотония ¹ , хипертония ² , феномен на Рейно ¹ , студени длани и ходила ¹
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Обостряне на астма ² , обостряне на ХОББ ² , кашлица ¹
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	гадене ^{1,2} , диария ¹ , диспепсия ¹ , сухота в устата ¹ , болка в корема ¹ , повръщане ¹
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	псориазиформен обрив ¹ или обостряне на псориазис ¹ , обриви по кожата ¹
<i>Нарушения на мускулно-скелетната</i>	миалгия ¹

<i>система и съединителната тъкан</i>	
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	сексуална дисфункция ¹ , намалено либидо ¹
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	астения ^{1,2}
<i>Изследвания</i>	Отклонения във функционалните чернодробни показатели ²

1. нежелани реакции, наблюдавани при тимолол

2. нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия с биматопрост

Нежелани реакции, съобщавани във връзка с капки за очи, съдържащ фосфат

Много рядко има съобщения за случаи на роговични калцификати във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфат, при някои пациенти със значително увредени роговици

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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Биматопрост

Следната информация може да бъде полезна, ако биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант бъде случайно погълнат: при 2- седмични изследвания на плъхове и мишки, перорални дози биматопрост до 100 mg/kg дневно не са дали никаква токсичност. Тази доза, изразена в mg/m² е поне 7,5 пъти по-висока от дозата при случайно поглъщане на една бутилка биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант от дете с тегло 10 kg. [(36 ml*0.3 mg/ml биматопрост)/10 kg; 1.08 mg/kg].

Тимолол

Симптомите на системно предозиране с тимолол включват: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, 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

Бимифри Комби се състои от две активни вещества: биматопрост и тимолол. Тези две вещества намаляват повишеното вътреочно налягане (ВОН) чрез допълнителни механизми на действие и комбинираният ефект води до допълнително намаляване на ВОН, в

сравнение с всяка съставка приложена самостоятелно. Бимифри Комби 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 бета₁ и бета₂ неселективен блокиращ агент на адренергичните рецептори, който няма значима присъща симпатомиметична, директна миокардно потискаща или локално обезболяваща (мембрано-стабилизираща) дейност. Тимолол понижава ВОН, като намалява образуването на водниста течност в окото. Точният механизъм на действие не е ясно установен, но е възможно потискане на повишения синтез на цикличен аденозин монофосфат (цАДМ), предизвикан от ендогенна бета- адренергична стимулация.

Клинични ефекти

В 12-седмично клинично проучване (двойно-маскирано, рандомизирано, с паралелни групи) са сравнени ефикасността и безопасността на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант и биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор със консервант при пациенти с глаукома и очна хипертония. Разтворът без консервант показва не по-ниска понижаваща ВОН активност, отколкото този с консервант: горната граница от 95% CI на разликите между лечението е била в диапазона от 1,5 mm Hg при всяка измервана времева точка (часове 0, 2, и 8) при седмица 12 (за първичния анализ), и също при седмици 2 и 6, за усреднените най-лоши стойности на ВОН от началната точка (най-лошите стойности на ВОН се отнасят за окото с най-високо средно ежедневно ВОН при началната точка). Де факто горната граница от 95% CI не е достигната 0.14 mm Hg при седмица 12.

Двете групи показват статистическо и клинично-значимо средно намаляване на най-лошото ВОН при всички последващи времеви точки на проучването ($p < 0.001$). Средните отклонения от изходната точка за най-лошо ВОН варират от -9.16 до -7.98 mm Hg за групата на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант, и от -9.03 до -7.72 mm Hg за групата на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор с консервант по време на 12-седмичното проучване.

Биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант достига еквивалентни стойности на ефикасност при понижаване на ВОН с биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор с консервант при всяка последваща времева точка на седмици 2, 6 and 12.

Въз основа на проучванията биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант показва не по-лош ефект от прилагани биматопрост (веднъж дневно) и тимолол (два пъти дневно).

Съществуващите литературни данни за биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор с консервант предполагат, че вечерното прилагане на дозата е по-ефективно за понижаване на ВОН от сутрешното. Все пак заключенията трябва да се дават като се има предвид приликата, когато се обсъждат както сутришната, така и вечерната дозировка.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор без консервант при деца от 0 до 18 години не са установени

5.2 Фармакокинетични свойства

Лекарствен продукт биматопрост/тимолол

Плазмените концентрации на биматопрост и тимолол са определени чрез кръстосано изпитване, сравняващо монотерапевтични лечения с лечението с биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор с консервант при здрави хора. Системната абсорбция на отделните компоненти е минимална и не се повлиява от едновременното им приложение в една лекарствена форма.

При две 12-месечни изпитвания на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор с консервант, 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 и не се кумулира след време. 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 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. 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-деетиране 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 напреднала възраст (хора 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 напреднала 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 и профилът на безопасност е подобен при хора в напреднала възраст и при млади пациенти.

Тимолол

След очно приложение на 0,5% очни капки, разтвор при хора 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 не е екстензивно свързан с плазмените протеини.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лекарствен продукт биматопрост/тимолол

Проучвания за очна токсичност при многократно приложение на биматопрост/тимолол (0,3 mg + 5 mg)/ml очни капки, разтвор с консервант 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 конвенционалните 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 очно приложение.

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 перокуларни ефекти, характеризиращи 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 перокуларни ефекти и механизмът на действие при тези перокуларни промени не е известен.

Тимолол

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат додекахидрат
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид или разредена хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години
Да се изхвърли 90 дни след първо отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
Химическа и физическа стабилност по време на употреба е демонстрирана в продължение на 90 дни при 25°C.

От микробиологична гледна точка, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя и не би трябвало да надвишават 90 дни при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковката представлява бяла LDPE бутилка (5 ml), съдържаща 3 ml разтвор, с мултидозов HDPE капкомер, който предпазва съдържанието от замърсяване благодарение на силиконова клапна система, филтрираща въздуха влизащ навътре в бутилката и HDPE капачка със защитен пръстен в картонена кутия.

1 бутилка от 5 ml, съдържаща 3 ml разтвор
3 бутилки от 5 ml, съдържащи 3 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

Рег. №: 20190243

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

Дата на първо разрешаване: 29.10.2019
Дата на последно подновяване: 19.04.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19.04.2024