

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bimatoprost/Timolol Rompharm 0,3 mg/5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține bimatoprost 0,3 mg și timolol 5 mg (sub formă de maleat de timolol 6,8 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml soluție conține clorură de benzalconiu 0,05 mg.

Fiecare ml soluție conține fosfați 0,95 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție incoloră până la slab gălbui.

pH-ul soluției este 6,5 – 7,8; osmolalitate 260 – 330 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare (PIO) la pacienții adulți cu glaucom cu unghi deschis sau cu hipertensiune oculară care nu răspund suficient la tratamentul cu beta-blocante sau analogi de prostaglandină cu administrare topică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Scheme terapeutice recomandate la adulți (inclusiv la vârstnici)

Doza recomandată este de o picătură Bimatoprost/Timolol Rompharm în ochiul (ochii) afectat (afecțați), o dată pe zi, administrată fie dimineața, fie seara. Doza trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi.

Informațiile din literatura existentă privind bimatoprost/timolol sugerează faptul că administrarea dozei seara poate fi mai eficientă în scăderea PIO decât administrarea dozei dimineața. Cu toate acestea, atunci când se recomandă administrarea dozei dimineața sau seara, trebuie luat în considerare gradul de complianță (vezi pct. 5.1).

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză planificată. Doza nu trebuie să depășească o picătură pe zi în ochiul (ochii) afectat (afecțați).

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-a studiat utilizarea bimatoprost/timolol la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. De aceea, se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării bimatoprost/timolol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu acțiune topică, fiecare trebuie instilat la un interval de minim 5 minute.

Absorbția sistemică se reduce prin efectuarea manevrei de ocluzie nazo-lacrimonă sau prin închiderea pleoapelor timp de 2 minute. Acest lucru poate duce la o scădere a reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a acțiunii locale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipereactivitate bronșică, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, afecțiuni pulmonare obstructive cronice severe.
- Bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei, necontrolat printr-un pacemaker. Insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, substanțele active (bimatoprost/timolol) din Bimatoprost/Timolol Rompharm se pot absorbi sistemic. Nu s-a observat nicio intensificare a absorbției sistemice a substanțelor active individuale. Din cauza componentei cu activitate beta-adrenergică – timolol, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare, precum și alte reacții adverse observate în cazul beta-blocantelor administrate sistemic. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării topice oftalmice este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a scădea absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu coronaropatii, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și cei care urmează terapie hipotensoare cu beta-blocante trebuie evaluați atent și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru evidențierea semnelor de agravare a acestor afecțiuni și de apariție a reacțiilor adverse.

Din cauza efectului dromotrop negativ, beta-blocantele trebuie administrate cu precauție la pacienții cu bloc cardiac de gradul întâi.

Tulburări vasculare

Pacienții cu tulburări severe ale circulației periferice (și anume forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

Tulburări respiratorii

În urma administrării anumitor beta-blocante de uz oftalmic, la pacienții cu astm bronșic s-au raportat reacții adverse respiratorii, inclusiv reacții adverse letale, provocate de bronhospasm.

Bimatoprost/Timolol Rompharm trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) de intensitate ușoară/moderată și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Tulburări endocrine

Medicamentele blocante beta-adrenergice trebuie administrate cu precauție la pacienții predispuși la episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Beta-blocantele pot masca și semnele hipertiroidismului.

Afecțiuni ale corneei

Beta-blocantele cu administrare oftalmică pot determina xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu precauție.

Alte beta-blocante

Efectul asupra presiunii intraoculare sau reacțiile cunoscute de blocare sistemică a receptorilor beta-adrenergici pot fi accentuate când timololul este administrat pacienților tratați deja cu un beta-blocant administrat sistemic. Răspunsul acestor pacienți trebuie urmărit cu atenție. Nu este recomandată administrarea locală a două blocante ale receptorilor beta-adrenergici (vezi pct. 4.5).

Reacții anafilactice

Este posibil ca în timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni să reacționeze mai rapid la contactul repetat cu acești alergeni și să nu răspundă la doza uzuală de adrenalină utilizată în tratamentul reacțiilor anafilactice.

Dezlipire de coroidă

Dezlipirea coroidalei a fost raportată în legătură cu administrarea tratamentului de diminuare a umorii apoase (de exemplu timolol, acetazolamidă), în urma procedurilor de filtrare.

Anestezie în cadrul intervențiilor chirurgicale

Medicamentele cu administrare oftalmică care conțin beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale beta-agoniștilor, de exemplu ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie să fie informat în cazul în care pacientului i se administrează timolol.

Hepatic

La pacienții cu antecedente de afecțiuni hepatice ușoare sau cu valori anormale ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și/sau bilirubinemiei, nu s-au raportat reacții adverse asupra funcției hepatice pe durata a 24 de luni de tratament cu bimatoprost. Nu se cunosc reacții adverse ale timololului administrat oftalmic asupra funcției hepatice.

Ocular

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității de periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP) și hiperpigmentării spre brun a irisului, deoarece acestea s-au observat în timpul tratamentului cu bimatoprost și bimatoprost/timolol. Unele din aceste modificări pot avea caracter permanent și pot duce la afectarea câmpului vizual și apariția de diferențe de aspect între ochi, atunci când este tratat un singur ochi (vezi pct. 4.8).

S-a raportat apariția edemului macular, inclusiv edem macular cistoid, după tratamentul cu bimatoprost/timolol. De aceea, Bimatoprost/Timolol Rompharm trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afachie, la pacienții cu pseudoafachie cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular (de exemplu intervenție chirurgicală intraoculară, ocluzii venoase retiniene, afecțiuni oculare inflamatorii și retinopatie diabetică). Bimatoprost/Timolol Rompharm trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu inflamație intraoculară activă (de exemplu uveită), deoarece inflamația se poate exacerba.

Cutanat

Există posibilitatea creșterii părului în zonele în care soluția Bimatoprost/Timolol Rompharm vine în mod repetat în contact cu suprafața pielii. Prin urmare, este important ca Bimatoprost/Timolol

Rompharm să fie administrat conform instrucțiunilor și să se evite ca acesta să curgă pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

Excipienți

Conservantul din Bimatoprost/Timolol Rompharm, clorura de benzalconiu, poate provoca iritație oculară. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrare și pot fi reaplicate după minim 15 minute. Se cunoaște despre clorura de benzalconiu că decolorează lentilele de contact moi.

Contactul cu lentilele de contact moi trebuie evitat.

Despre clorura de benzalconiu s-a raportat că provoacă keratopatie punctiformă și/sau keratopatie ulcerativă toxică. Ca urmare, se impune monitorizare în cazul utilizării frecvente sau prelungite de Bimatoprost/Timolol Rompharm la pacienții cu xeroftalmie sau în cazul în care corneea este afectată.

Alte afecțiuni

Nu s-a studiat utilizarea bimatoprost/timolol la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, glaucom neovascular, glaucom inflamator, glaucom cu unghi închis, glaucom congenital sau glaucom cu unghi îngust.

În studiile efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, s-a demonstrat că expunerea mai frecventă a ochiului la mai mult de o doză de bimatoprost pe zi poate diminua efectul de scădere a presiunii intraoculare. Pacienții care utilizează Bimatoprost/Timolol Rompharm împreună cu alți analogi de prostaglandine trebuie să fie monitorizați pentru modificări ale presiunii intraoculare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile folosind o combinație fixă bimatoprost/timolol.

Când se administrează soluții oftalmice care conțin beta-blocante concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, guanetidină, blocante ale receptorilor beta-adrenergici, parasimpatomimetice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă) și glicozide digitalice administrate oral, există posibilitatea apariției de reacții adverse aditive, având ca rezultat hipotensiune arterială și/sau bradicardie accentuată.

În timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol, a fost raportată blocarea sistemică accentuată a receptorilor beta-adrenergici (de exemplu scădere a frecvenței cardiace, depresie).

În urma utilizării concomitente a soluțiilor oftalmice care conțin beta-blocante cu adrenalină (epinefrină), ocazional, a fost raportată midriază.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea combinației fixe bimatoprost/timolol la femeile gravide. Bimatoprost/Timolol Rompharm nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Bimatoprost

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind expunerea la medicament în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze mari maternotoxice (vezi pct. 5.3).

Timolol

Studiile epidemiologice nu au evidențiat niciun efect teratogen, dar au pus în evidență un risc de întârziere a creșterii intrauterine când beta-blocantele se administrează pe cale orală. În plus, atunci când beta-blocantele s-au administrat până în momentul nașterii, la nou-născuți s-au observat semne și simptome de blocare a receptorilor beta-adrenergici (de exemplu bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie). În cazul administrării de Bimatoprost/Timolol Rompharm până în

momentul nașterii, nou-născuții trebuie monitorizați atent în primele zile de viață. Studiile cu timolol la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, la doze semnificativ mai mari decât cele care se folosesc în practica clinică (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Timolol

Beta-blocantele se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol din picăturile oftalmice, este puțin probabilă prezența în laptele uman a unei cantități suficiente care să producă simptome clinice de blocare a receptorilor beta-adrenergici la sugari. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Bimatoprost

Nu se cunoaște dacă bimatoprostul se excretă în laptele uman, dar se excretă în laptele femelelor de șobolan. Bimatoprost/Timolol Rompharm nu trebuie utilizat de femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele bimatoprost/timolol asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bimatoprost/Timolol Rompharm are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Similar oricărui tratament ocular, dacă prezintă tulburări temporare de vedere în momentul instilării, înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, pacientul trebuie să aștepte până când vederea redevine clară.

4.8 Reacții adverse

Bimatoprost/Timolol Rompharm

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice cu bimatoprost/timolol s-au limitat la cele raportate anterior, referitoare la fiecare dintre substanțele active, bimatoprost și timolol, administrate individual. În studiile clinice nu s-au observat reacții adverse noi specifice pentru combinația bimatoprost/timolol.

Majoritatea reacțiilor adverse raportate în studiile clinice cu bimatoprost/timolol au fost oculare, ușoare ca severitate și niciuna nu a fost gravă. Pe baza datelor clinice colectate timp de 12 luni, reacția adversă cel mai frecvent raportată, la aproximativ 26% dintre pacienți, a fost hiperemia conjunctivală (în general minimă spre ușoară și considerată a avea un caracter neinflamator), necesitând întreruperea tratamentului la 1,5% dintre pacienți.

Reacțiile adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în timpul studiilor clinice cu bimatoprost/timolol (în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității) sau în perioada de după punerea pe piață.

Frecvența reacțiilor adverse posibile prezentate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Tabelul 1

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Cu frecvență necunoscută	reacții de hipersensibilitate, inclusiv semne sau simptome de dermatită alergică, angioedem, alergie oculară
<i>Tulburări psihice</i>	Cu frecvență necunoscută	insomnie ² , coșmaruri ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	cefalee
	Cu frecvență necunoscută	disgeuzie ² , amețeli
<i>Tulburări oculare</i>	Foarte frecvente	hiperemie conjunctivală, periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine
	Frecvente	cheratită punctiformă, eroziune corneeană ² , senzație de arsură ² , iritație conjunctivală ¹ , prurit ocular, senzație de înțepătură la nivelul ochiului ² , senzație de corp străin, xeroftalmie, eritem palpebral, dureri oculare, fotofobie, secreții oculare, tulburări de vedere ² , prurit palpebral, diminuarea acuității vizuale ² , blefarită ² , edem palpebral, iritație la nivel ocular, lăcrimare în exces, creștere a genelor
	Mai puțin frecvente	irită ² , edem conjunctival ² , durere palpebrală ² , senzație anormală la nivelul ochiului ¹ , astenopie, trichiazis ² , hiperpigmentare a irisului ² , ptoză palpebrală, enoftalmie, lagoftalmie și retracție a pleoapelor ^{1&2} , modificare a culorii genelor (închidere la culoare) ¹
	Cu frecvență necunoscută	edem macular cistoid ² , tumefiere la nivel ocular, vedere încețoșată ² , disconfort ocular
<i>Tulburări cardiace</i>	Cu frecvență necunoscută	bradicardie
<i>Tulburări vasculare</i>	Cu frecvență necunoscută	hipertensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	rinită ²
	Mai puțin frecvente	dispnee
	Cu frecvență necunoscută	bronhospasm (predominant la pacienții cu afecțiuni bronhospastice preexistente) ² , astm bronșic
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	pigmentare palpebrală ² , hirsutism ² , hiperpigmentare a pielii (periocular)
	Cu frecvență necunoscută	alopecie, modificare a culorii pielii (periocular)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Cu frecvență necunoscută	oboseală

¹reacții adverse observate doar la administrarea de Bimatoprost/Timolol, formulare unidoză (fără conservant)

²reacții adverse observate doar la administrarea de Bimatoprost/Timolol, formulare multidoză

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, Bimatoprost/Timolol Rompharm (bimatoprost/timolol) se absoarbe în circulația sistemică. Absorbția timololului poate provoca reacții adverse similare celor observate în cazul beta-blocantelor administrate sistemic. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării topice oftalmice este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Reacțiile adverse suplimentare observate după administrarea în monoterapie a fiecăreia dintre substanțele active (bimatoprost sau timolol) și care sunt probabil să apară și după administrarea combinației bimatoprost/timolol sunt prezentate mai jos, în Tabelul 2:

Tabelul 2

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	reacții alergice sistemice, inclusiv anafilaxie ¹
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	hipoglicemie ¹
<i>Tulburări psihice</i>	depresie ¹ , amnezie ¹ , halucinație ¹
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	sincopă ¹ , accident vascular cerebral ¹ , accentuarea semnelor și simptomelor de miastenia gravis ¹ , parestezii ¹ , ischemie cerebrală ¹
<i>Tulburări oculare</i>	sensibilitate scăzută a corneei ¹ , diplopie ¹ , ptoză ¹ , dezlipire a coroidelor în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare (vezi pct. 4.4) ¹ , cheratită ¹ , blefarospasm ² , hemoragie retiniană ² , uveită ²
<i>Tulburări cardiace</i>	bloc atrio-ventricular ¹ , stop cardiac ¹ , aritmii ¹ , insuficiență cardiacă ¹ , insuficiență cardiacă congestivă ¹ , dureri toracice ¹ , palpitații ¹ , edeme ¹
<i>Tulburări vasculare</i>	hipotensiune arterială ¹ , fenomen Raynaud ¹ , mâini și picioare reci ¹
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	exacerbare a astmului bronșic ² , exacerbarea afecțiunilor pulmonare obstructive cronice ² , tuse ¹
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	greață ^{1,2} , diaree ¹ , dispepsie ¹ , xerostomie ¹ , dureri abdominale ¹ , vărsături ¹
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	erupții cutanate psoriaziforme sau exacerbarea psoriazisului ¹ , erupții cutanate tranzitorii ¹
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	mialgie ¹
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	disfuncții sexuale ¹ , scădere a libidoului ¹
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie ^{1,2}
<i>Investigații diagnostice</i>	rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice (TFH) ²

¹reacții adverse observate la administrarea de timolol

²reacții adverse observate la administrarea de bimatoprost

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP)

Analogii de prostaglandine, inclusiv Bimatoprost/Timolol, pot induce modificări lipodistrofice periorbitale, care pot duce la adâncirea șanțului palpebral, ptoză, enoftalmie, retracție palpebrală, involuție a dermatocalaziei și expunere a sclerei în partea inferioară a ochiului. De obicei, modificările sunt ușoare, pot apărea cel mai devreme la o lună după inițierea tratamentului cu Bimatoprost/Timolol și pot cauza afectarea câmpului vizual, chiar și în absența recunoașterii acestora de către pacient. PAP este, de asemenea, asociată cu hiperpigmentare sau modificare a culorii pielii în zona perioculară și cu hipertricoză. S-a observat că toate modificările sunt parțial sau complet reversibile la întreruperea tratamentului sau la trecerea la tratamente alternative.

Hiperpigmentarea irisului

Este posibil ca pigmentarea accentuată a irisului să fie permanentă. Modificarea pigmentării este cauzată mai degrabă de conținutul crescut de melanină din melanocite, decât de creșterea numărului de melanocite. Efectele pe termen lung ale pigmentării accentuate a irisului nu sunt cunoscute. Modificările de culoare ale irisului observate în cazul administrării oftalmice a bimatoprost pot să nu fie vizibile timp de mai multe luni sau ani. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se extinde concentric spre periferia irisului și întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai

închis. Nici nevii și nici pistruii irisului nu par să fie afectați de tratament. După 12 luni, incidența hiperpigmentării irisului în cazul administrării de bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție a fost de 0,5%. După 12 luni, incidența în cazul administrării de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție a fost de 1,5% (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.8) și nu a crescut după 3 ani de tratament.

Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat

Cazuri de calcificări corneene au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea de picături oftalmice conținând fosfat la unii pacienți cu deteriorare corneană semnificativă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul în urma administrării topice de bimatoprost/timolol este puțin probabil să se producă sau să fie asociat cu efecte toxice.

Bimatoprost

În cazul în care bimatoprost/timolol este ingerat accidental, pot fi utile următoarele informații: în studii cu durată de două săptămâni efectuate la șobolan și șoarece, administrarea orală de doze de până la 100 mg/kg și zi nu a produs niciun fel de toxicitate. Această doză exprimată în mg/m² este de cel puțin 70 ori mai mare decât doza dintr-un flacon de bimatoprost/timolol care poate fi înghițită în mod accidental de un copil cu greutatea de 10 kg.

Timolol

Simptomele supradozajului sistemic cu timolol includ: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm, cefalee, amețeli, dispnee și stop cardiac. Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală a demonstrat că timololul nu este dializat rapid.

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate oftalmologice, beta-blocante, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

Bimatoprost/Timolol Rompharm conține două substanțe active: bimatoprost și timolol. Aceste două componente scad presiunea intraoculară crescută (PIO) prin mecanisme de acțiune complementare și efectele asociate determină reducerea suplimentară a PIO, în comparație cu cele ale oricăreia dintre substanțele active administrate individual. Bimatoprost/Timolol Rompharm are debut rapid de acțiune.

Bimatoprostul este o substanță activă cu efect hipotensiv ocular puternic. Este o prostamidă de sinteză, analogă structural cu prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), care nu acționează prin intermediul niciunui receptor prostaglandinic cunoscut. Bimatoprostul imită selectiv efectele substanțelor biosintetizate nou descoperite numite prostamide. Cu toate acestea, receptorul prostamidic nu a fost încă identificat structural. Mecanismul de acțiune prin care bimatoprostul reduce presiunea intraoculară la om, constă în creșterea fluxului umorii apoase prin rețeaua trabeculară și intensificarea fluxului uveoscleral.

Timololul este un blocant al receptorilor adrenergici neselectivi de tip β_1 și β_2 , care nu are activitate simpaticomimetică intrinsecă semnificativă de deprimare miocardică directă sau anestezică locală (stabilizare a membranei). Timololul scade PIO prin reducerea formării umorii apoase. Mecanismul de acțiune exact nu este stabilit în mod clar, dar intervine probabil inhibarea sintezei intense de AMP ciclic provocată de stimularea beta-adrenergică endogenă.

Eficacitate și siguranță clinică

Efectul Bimatoprost/Timolol Rompharm de scădere a PIO nu este inferior celui obținut în urma terapiei combinate cu bimatoprost (o dată pe zi) și timolol (de două ori pe zi).

Informațiile din literatura existentă privind bimatoprost/timolol sugerează faptul că administrarea dozei seara poate fi mai eficientă în scăderea PIO, decât administrarea dozei dimineața. Cu toate acestea, atunci când se recomandă administrarea dozei dimineața sau seara, trebuie luat în considerare gradul de complianță.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării bimatoprost/timolol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Medicamentul Bimatoprost/Timolol Rompharm

Concentrațiile plasmatice de bimatoprost și timolol au fost determinate într-un studiu încrucișat efectuat la subiecți sănătoși, care a comparat administrarea acestor substanțe active în monoterapie cu tratamentul cu bimatoprost/timolol. Absorbția sistemică a substanțelor active administrate în monoterapie a fost minimă și nu a fost influențată de administrarea combinată într-un singur medicament.

În două studii cu durată de 12 luni, în timpul cărora s-a determinat absorbția sistemică, nu s-a observat acumularea niciuneia dintre componente.

Bimatoprost

In vitro, bimatoprostul traversează cu ușurință corneea și sclera umană. După administrarea oftalmică, expunerea sistemică la bimatoprost este foarte scăzută, fără acumulare în timp. După administrarea oftalmică o dată pe zi a unei picături de bimatoprost 0,03%, în ambii ochi, timp de două săptămâni, concentrațiile plasmatice au atins nivelul maxim în decurs de 10 minute de la administrare și au scăzut sub limita inferioară de detectare (0,025 ng/ml) după 1,5 ore de la administrare. Valorile medii ale C_{max} și ale $ASC_{0-24ore}$ au fost similare în zilele 7 și 14, atingând aproximativ 0,08 ng/ml și, respectiv, 0,09 ng•oră/ml, ceea ce indică atingerea unei concentrații constante de medicament în prima săptămână de administrare oftalmică.

Bimatoprostul se distribuie moderat în țesuturile corpului și volumul sistemic de distribuție la om, la starea de echilibru, a fost de 0,67 l/kg. În sângele uman, bimatoprostul se acumulează în principal în plasmă. Bimatoprostul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 88%.

Bimatoprostul este principala formă circulantă sanguină, odată ce ajunge în circulația sistemică după administrare oftalmică. Ulterior, bimatoprostul este supus oxidării, N-deetilării și glucuronoconjugării, pentru a forma diferite tipuri de metaboliți.

Bimatoprostul se elimină în principal prin excreție renală, până la 67% din doza administrată intravenos la voluntari sănătoși s-a excretat în urină, iar 25% din doză s-a excretat prin materiile fecale.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, determinat după administrare intravenoasă, a fost de aproximativ 45 minute; clearance-ul plasmatic total fiind de 1,5 l/oră și kg.

Caracteristici la vârstnici

În urma administrării de două ori pe zi, valoarea medie a $ASC_{0-24ore}$ a bimatoprostului de 0,0634 ng•oră/ml la subiecții vârstnici (subiecți cu vârsta de 65 ani și peste) a fost semnificativ mai mare decât valoarea de 0,0218 ng•oră/ml, determinată la adulții tineri sănătoși. Cu toate acestea, concluzia nu este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece expunerea sistemică, atât pentru subiecții vârstnici, cât și pentru cei tineri a rămas foarte mică în urma administrării oftalmice. Nu s-a produs în timp acumularea de bimatoprost în sânge și profilul de siguranță a fost similar la pacienții vârstnici și la cei tineri.

Timolol

După administrarea oftalmică de timolol sub formă de picături oftalmice, soluție 0,5% la persoanele supuse unei intervenții chirurgicale pentru cataractă, concentrația maximă de timolol a fost de 898 ng/ml în umoarea apoasă, după o oră de la administrarea dozei. O parte din doză se absoarbe sistemic, fiind metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Timpul de înjumătățire plasmatică al timololului a fost de 4 până la 6 ore. Timololul este parțial metabolizat la nivel hepatic, fiind excretat renal împreună cu metaboliții săi. Timololul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Medicamentul Bimatoprost/Timolol Rompharm

Studiile privind toxicitatea după administrarea oftalmică de doze repetate de bimatoprost/timolol nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Profilul de siguranță oculară și sistemică a componentelor sale individuale este bine stabilit.

Bimatoprost

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, potențialul carcinogen. Studiile la rozătoare au evidențiat avort specific speciei, la valori ale expunerii sistemice de 33 – 97 ori mai mari decât cele obținute la om în urma administrării oftalmice.

Maimuțele cărora li s-au administrat zilnic, timp de 1 an, preparate oftalmice care conțin bimatoprost în concentrații de $\geq 0,03\%$, au prezentat o accentuare a pigmentării irisului și reacții perioculare reversibile asociate cu doza, caracterizate prin șanț superior și/sau inferior proeminent și o lărgire a fantei palpebrale. Hiperpigmentarea irisului pare să fie determinată de stimularea crescută a producerii de melanină în melanocite și nu de o creștere a numărului de melanocite. Nu s-au observat modificări funcționale sau microscopice asociate reacțiilor perioculare, iar mecanismul de acțiune al modificărilor perioculare nu se cunoaște.

Timolol

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benزالconiu
Clorură de sodiu
Fosfat disodic heptahidrat
Acid citric monohidrat
Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEJD de culoare albă, cu picurător din PEJD de culoare albă, prevăzute cu capac cu filet din PEÎD de culoare albastru închis.

Fiecare flacon asigură un volum de umplere de 3 ml.

Următoarele mărimi de ambalaj sunt disponibile:

- cutie conținând 1 sau 3 flacoane cu soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.

Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov

România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14528/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2017

Reînnoirea autorizației: Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025