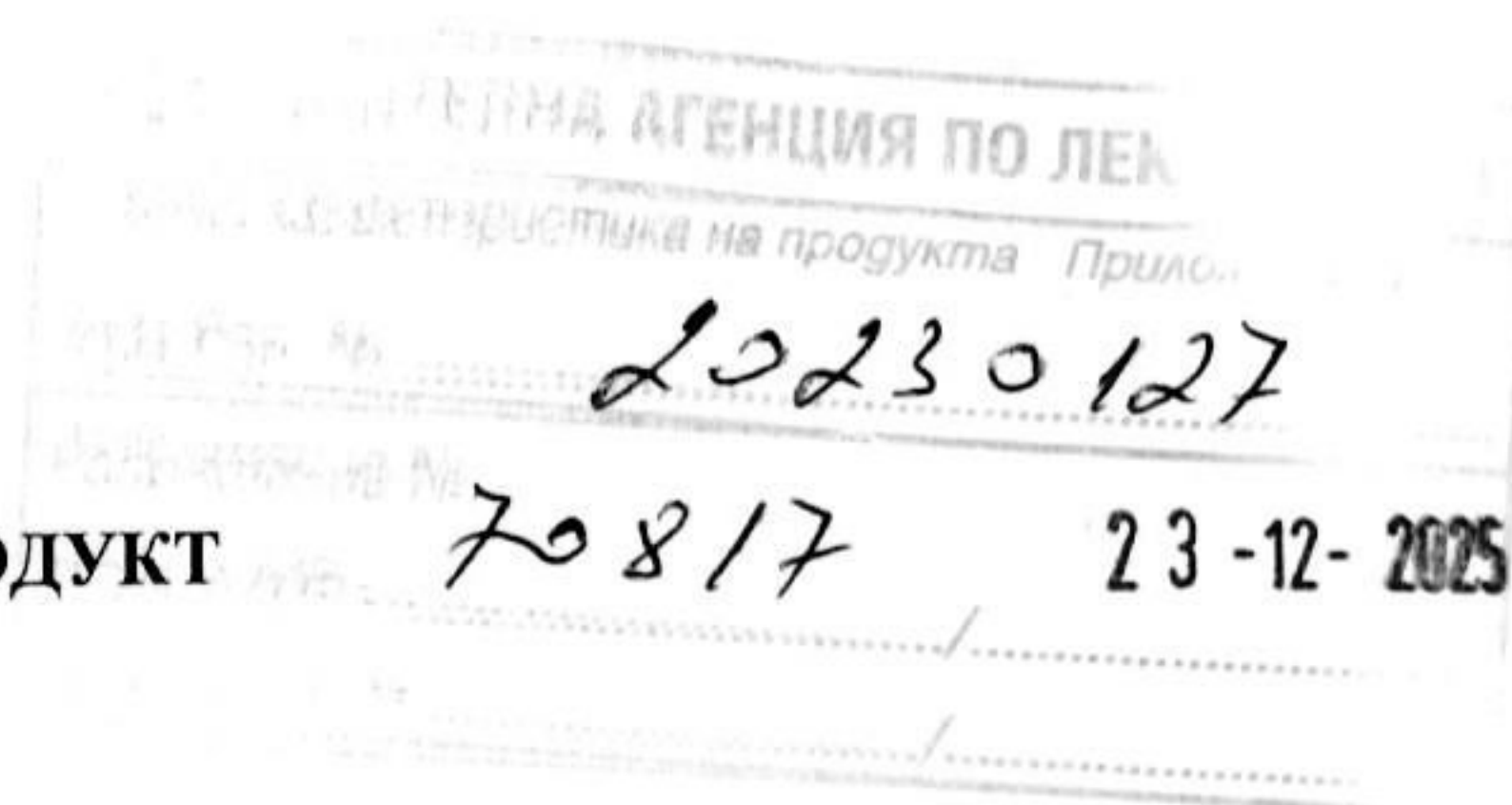


ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Торпида 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор
Torpida 0,3 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър от разтвора съдържа 0,3 mg биматопрост (*bimatoprost*).

Помощно вещество с известно действие

Един милилитър от разтвора съдържа 0,05 mg бензалкониев хлорид (*benzalkonium chloride*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Безцветен, бистър разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Биматопрост е показан за намаляване на повишеното вътреочно налягане при хронична глаукома с отворен ъгъл и очна хипертензия при възрастни (като монотерапия или като допълнително лечение към бета-блокери).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната 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 намаляване на вътреочното налягане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Торпида при деца на възраст 0 до 18 години все още не са установени.

Особени популации:

Употреба при чернодробно и бъбречно увреждане:

Торпида 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 аминотрансфераза (AST), аспартат аминотрансфераза (AST) и/или биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор не е оказал нежелан лекарствен ефект върху чернодробните функции в продължение на 24 месеца.

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(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Торпида 0,3 mg/ml е противопоказан при пациенти, които са имали суспектна предшестваща нежелана лекарствена реакция към бензалкониев хлорид, довела да прекратяване на приложението.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Очни

Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от растеж на миглите, потъмняване на кожата на клепачите и повишена пигментация на ириса, тъй като такива са били наблюдавани при лечение с Торпида. Някои от тези изменения могат да бъдат трайни и да доведат до разлика във външния вид между двете очи, ако само едно от тях е лекувано. Има вероятност повишената пигментация на ириса да остане постоянна. Промяната в пигментацията се дължи по-скоро на повишено съдържание на меланин в меланоцитите, отколкото на повишение в броя на меланоцитите. Дългосрочните ефекти на повишена пигментация на ириса не са известни. Промените в цвета на ириса, наблюдавани при очно приложение на биматопрост, може да не бъдат забелязани в продължение на 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. Изглежда, че нито невусите, нито луничките по ириса се повлияват от лечението. След 12 месеца честотата на пигментация на ириса при биматопрост 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор е 1,5% (вж. точка 4.8) и не се е повишила след 3-годишно лечение. Има съобщения, че при някои пациенти пигментацията на периорбиталната тъкан е обратима.

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

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

Торпида не е проучван при пациенти с възпалителни очни заболявания, неоваскуларна, възпалителна глаукома със затворен ъгъл, вродена глаукома или глаукома с тесен ъгъл.

Кожни

Съществува потенциална възможност за поява на окосмяване в зоните, където Торпида разтвор влиза многократно в контакт с кожната повърхност. Поради това е важно Торпида да се прилага съгласно указанията и да се избягва стичането му върху бузата или други кожни зони.

Респираторни

Торпида не е проучвана при пациенти с нарушена респираторна функция поради това трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти. При клинични проучвания на пациенти с анамнеза за нарушена респираторна функция не са наблюдавани значими нежелани респираторни ефекти.



Сърдечно-съдови

Торпида 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. Торпида 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 Торпида с други простагландинови аналози, трябва да бъдат наблюдавани за промени в тяхното вътреочно налягане.

Торпида 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор, съдържа консерванта бензалкониев хлорид, който може да се абсорбира от меки контактни лещи. Поради наличието на бензалкониев хлорид може също да се появи очно дразнене и промяна в цвета на меките контактни лещи. Контактните лещи трябва да се свалят преди прилагането на капките и могат да бъдат поставени отново 15 минути след това.

Има съобщения, че бензалкониев хлорид, който се използва често като консервант в очни препарати, причинява точковидна кератопатия и/или токсична улцеративна кератопатия. Тъй като Торпида съдържа бензалкониев хлорид, необходимо е проследяване при често или продължително приложение при пациенти със сухи очи, или при които роговицата е увредена.

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

Накрайникът на бутилката не трябва да влиза в контакт с окото, околните структури, пръстите или други повърхности, за да се предотврати замърсяване на разтвора.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не се очакват никакви 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 който и да е от многобройните ензими и биохимични вериги и при предклиничните проучвания не са наблюдавани ефекти върху чернодробните ензими, метаболизиращи лекарства.

Торпида е бил използван едновременно с голям брой различни офталмологични бета-блокери при клиничните проучвания, без доказателства за взаимодействие.

Едновременната употреба на Торпида 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 (напр. Торпида) 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 са показват репродуктивна токсичност при високи дози, токсични за майката (вж. точка 5.3).

Торпида 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 Торпида, 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

Торпида 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

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

Следните нежелани лекарствени реакции са били съобщени по време на клинични проучвания с Торпида 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор или в постмаркетинговия период. Повечето са били очни, леки до умерени, като нито една не е сериозна:

Те са групирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	чести	главоболие
	нечести	замаяност
Нарушения на очите	много чести	конюнктивална хиперемия, очен пруритус, растеж на миглите
	чести	повърхностен точковиден кератит, ерозия на корнеята, парене в окото, очно дразнене, алергичен конюнктивит, блефарит, влошена зрителна острота, астигматизъм, конюнктивален едем, усещане за чуждо тяло, сухота в окото, очна болка, фотофобия, сълзене, очна секреция, нарушение на зрението/замъглено зрение, повишена пигментация на ириса, потъмняване на миглите, еритем на клепача, пруритус на клепача
	нечести	ретинална хеморагия, увеит, цистиден макуларен едем, ирит, блефароспазм, ретракция на клепача, периорбитален еритем, едем на клепача
	С неизвестна честота	периорбитални и клепачни промени, включително по-дълбок клепачен сулкус
Съдови нарушения	Чести	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	пигментация на кожата около окото
	Нечести	хирзутизъм
Общи ефекти и ефекти на мястото на приложение	Нечести	астения
Изследвания	Чести	абнормен чернодробен функционален тест
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	реакция на свръхчувствителност, включително прояви и симптоми на очна алергия и алергичен дерматит

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

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



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 съобщения за случаи на предозиране. Малко вероятно да се получи предозиране при очно приложение.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Следната информация може да бъде полезна, ако Торпида 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 70 пъти по-висока от дозата при случайно поглъщане на една бутилка Торпида 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор от дете с тегло 10 kg.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, простагландинови аналози.

АТС код: S01EE03

Механизъм на действие

Механизмът на действие, по който биматопрост намалява вътреочното налягане при хора, е свързан с повишено отделяне на водниста течност през трабекуларната мрежа и засилване на увеосклералното отделяне. 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 простаамид, структурно свързан с простагландин F_{2α} (PGF_{2α}), който не действа чрез някои от познатите простагландинови рецептори. Биматопрост избирателно наподобява ефектите на новооткритите биосинтезирани субстанции, наречени простаамиди. Простаамидният рецептор обаче все още не е структурно идентифициран.

Клинична ефикасност и безопасност

По време на 12-месечна монотерапия с Торпида 0,3 mg/ml при възрастни, сравнена с тимолол, средната промяна на сутрешната (08:00) изходна стойност на вътреочното налягане е вариала от -7,9 до -8,8 mmHg. Средните дневни стойности на ВОН, измерени при всички визити по време на 12-месечния период на проучването, не се различават с повече от 1,3 mmHg през деня и никога не са по-високи от 18,0 mmHg.

При 6-месечно клинично проучване с Торпида 0,3 mg/ml, спрямо латанопрост, статистически по-голямо намаление на сутрешната средна стойност на ВОН (варираща от -7,6 до -8,8 mmHg за биматопрост спрямо -6,0 до -7,2 mmHg за латанопрост) е било наблюдавано при всички визити по време на проучването.



време на проучването. Конюнктивалната хиперемия, растежът на миглите и очният пруритус са били статистически значимо по-високи при биматопрост, отколкото при латанопрост, обаче честотата на прекратяване на прилагането, поради нежелани лекарствени реакции е била ниска, без статистически значима разлика.

В сравнение със самостоятелното лечение с бета-блокери, допълнителната терапия с бета-блокери и Торпида 0,3 mg/ml понижава средното сутрешно (08:00) вътреочно налягане с -6,5 до -8,1 mmHg.

Има ограничен опит 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 от 0 до 18 години не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Биматопрост прониква добре през човешката корnea 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 Торпида 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 $AUC_{0-24hrs}$ 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 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

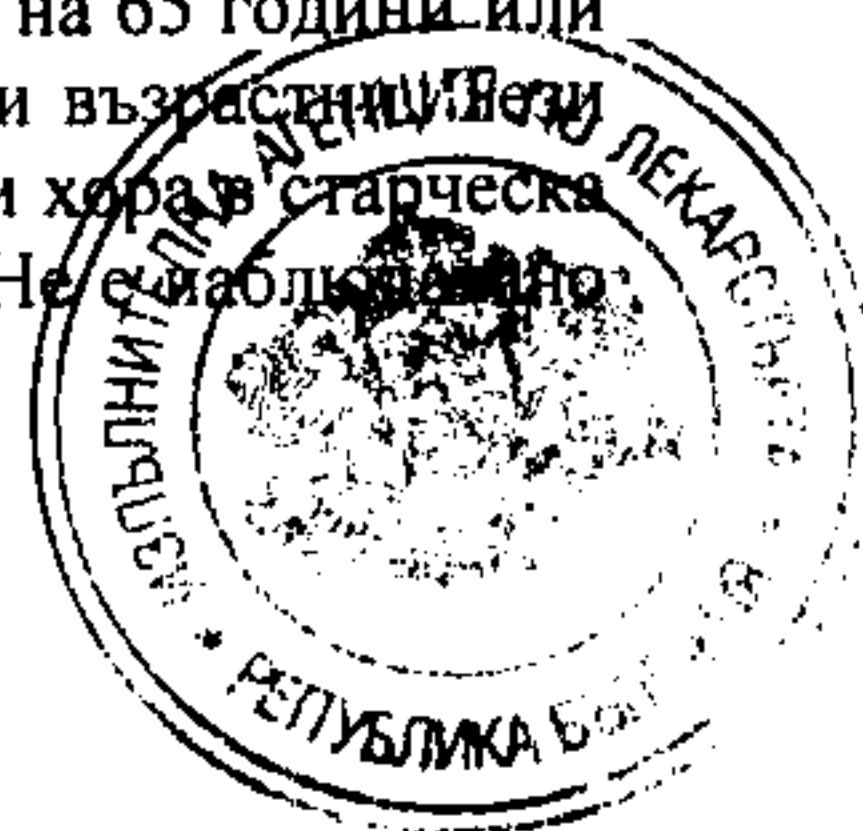
Биматопрост е основното, циркулиращо в кръвта съединение, след като достигне до системното кръвообращение след очно приложение. Биматопрост преминава през окисление, М-дестилиране и глюкурониране и образува различни метаболити.

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.

Характеристика при пациенти в старческа възраст

След двукратно дневно приложение на Торпида 0,3 mg/ml капки за очи, разтвор, средната $AUC_{0-24hrs}$ 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 $\geq 0,03$ mg/ml дневно, в продължение на 1 година е довело до повишена пигментация на ириса и обратими доза-зависими periокуларни ефекти, характеризиращи се с издаден горен и/или долен сулкус, разширяване на палпбалната фисура. Изглежда, че повишената пигментация на ириса 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* проучвания.

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 причинили системни експозиции най-малко 33 до 97 пъти по-високи от съответната предвидена експозиция при хора. В peri/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

Бензалкониев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Динатриев фосфат хептахидрат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 5 години.

Да се използва в рамките на 4 седмици след първото отваряне на опаковката.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Торпида-Т капки за очи, разтвор се съдържат в бяла LDPE бутилка, LDPE апликатор-капкомер, затворена с бяла LDPE-HDPE капачка.

Всяка бутилка съдържа 3 ml разтвор.

Една бутилка е поставена в картонена кутия, с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
ул. „Борис Руменов“ 16
1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20230127

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

Дата на първо разрешаване: 19.06.2023

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2025

