

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ecbirio 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 6,83 mg). Fiecare flacon conține 3 ml de soluție.

Excipient cu efect cunoscut: fosfați

Fiecare ml de soluție conține fosfați 1,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede și incoloră.

pH: 6,8 – 7,6

Osmolalitate: 270 – 320 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 beta-blocante sau la analogi de prostaglandină cu administrare topică.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Scheme terapeutice recomandate la adulți (inclusiv la persoanele în vârstă)*

Doza recomandată este de o picătură Ecbirio în ochiul afectat (ochii afectați) o dată pe zi, administrată dimineața sau seara. Doza trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi.

Informațiile din literatura existentă privind bimatoprost/timolol (formă farmaceutică multidoză) 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 afectat (ochii afectați).

##### *Insuficiență renală și hepatică*

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

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Ecbirio la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Doar pentru administrare oftalmică.

Absorbția sistemică se reduce prin utilizarea ocluziei nazolacrimale sau prin închiderea pleoapelor timp de 2 minute. Acest lucru poate duce la o scădere a incidenței reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității locale.

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

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hiperreactivitate 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, în absența unui stimulator cardiac. Insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, substanțele active (bimatoprost/ timolol) din Ecbirio se pot absorbi sistemic. Nu s-a observat nicio intensificare a absorbției sistemice a substanțelor active individuale în cazul utilizării bimatoprost/timolol (formă farmaceutică multidoză).

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 administrării sistemice de beta-blocante. 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 utilizează 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 ale circulației periferice severe (și anume forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

#### Tulburări respiratorii

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

Ecbirio trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) ușoare/moderate 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 care utilizează deja un beta-blocant cu administrare sistemică. 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 cazul administrării tratamentului de diminuare a umorii apoase (de exemplu timolol, acetazolamidă) după procedurile de filtrare.

#### Anestezie în cadrul intervențiilor chirurgicale

Preparatele oftalmologice 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 la momentul inițial, nu s-au raportat reacții adverse asupra funcției hepatice pe durata a 24 luni de tratament cu bimatoprost sub formă de picături oftalmice. Nu se cunosc reacții adverse ale timololului administrat oftalmic asupra funcției hepatice.

#### Ocular

Înainte inițierii tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității de periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP) și pigmentare accentuată a irisului, deoarece acestea au fost observate în timpul tratamentului cu bimatoprost și bimatoprost/timolol. Unele din aceste modificări pot avea caracter permanent și pot duce la modificări ale câmpului vizual și diferențe de aspect între ochi, atunci când este tratat doar un singur ochi (vezi pct. 4.8).

S-a raportat apariția edemului macular, inclusiv edemul macular cistoid, după tratamentul cu bimatoprost/timolol (formă farmaceutică multidoză). De aceea, Ecbirio 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). Ecbirio trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu inflamație intraoculară activă (de exemplu uveită), deoarece inflamația se poate exacerba.

#### Piele

Există posibilitatea creșterii părului în zonele în care soluția Ecbirio vine în mod repetat în contact cu suprafața pielii. Prin urmare, este important ca Ecbirio să fie administrat conform instrucțiunilor și să se evite ca acesta să curgă pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

#### 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 cu 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 Ecbirio împreună cu alți analogi de prostaglandine trebuie să fie monitorizați pentru modificări ale presiunii intraoculare.

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate de contact la argint nu trebuie să utilizeze medicamentul, întrucât picăturile eliberate pot conține urme de argint.

#### **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 beta-blocante concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, guanetidină, blocante ale receptorilor beta-adrenergici, parasimpatomimetice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă) și glicozide digitale administrate oral, există posibilitatea apariției de efecte 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 scăderea frecvenței cardiace, deprimare cardiacă).

În urma utilizării concomitente a beta-blocantelor oftalmice și a adrenalinei (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 gravide. Ecbirio 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 materno-toxice mari (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 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 utilizate 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. Ecbirio nu trebuie utilizat de femeile care alăptează.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele Ecbirio asupra fertilității la om.

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

Ecbirio are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Similar oricărui tratament oftalmic, 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

#### *Rezumatul profilului de siguranță*

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice cu bimatoprost/timolol în formă farmaceutică unidoză s-au limitat la cele raportate anterior, referitoare fie la administrarea de bimatoprost/timolol în formă farmaceutică multidoză fie la administrarea substanțelor active bimatoprost sau timolol în monoterapie. În studiile clinice nu s-au observat reacții adverse noi specifice pentru bimatoprost/timolol în formă farmaceutică unidoză.

Majoritatea reacțiilor adverse raportate în studiile clinice cu bimatoprost/timolol în formă farmaceutică unidoză au fost oculare, ușoare ca severitate și niciuna nu a fost gravă. Pe baza datelor dintr-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat cu bimatoprost/timolol în formă farmaceutică unidoză administrat o dată pe zi, reacția adversă cel mai frecvent raportată, la aproximativ 21% dintre pacienți, a fost hiperemia conjunctivală (în general minimă spre ușoară și considerată a avea un caracter neinflamator), necesitând întreruperea tratamentului la 1,4% dintre pacienți.

#### *Reacțiile adverse sub formă de tabel*

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în timpul studiilor clinice cu ambele formele farmaceutice de bimatoprost/timolol (unidoză și multidoză) (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**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Cu frecvență necunoscută	reacții de hipersensibilitate, inclusiv semne sau simptome de dermatită alergică, angioedem, alergii oculare
<i>Tulburări psihice</i>	Cu frecvență necunoscută	insomnie <sup>2</sup> , coșmaruri <sup>2</sup>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	cefalee
	Cu frecvență necunoscută	disgeuzie <sup>2</sup> , amețeli

<i>Tulburări oculare</i>	Foarte frecvente	hiperemie conjunctivală, periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine
	Frecvente	cheratită punctiformă, eroziune corneeană <sup>2</sup> , senzație de arsură <sup>2</sup> , iritație conjunctivală <sup>1</sup> , prurit ocular, senzație de înțepătură la nivelul ochiului <sup>2</sup> , senzație de corp străin, xeroftalmie, eritem palpebral, dureri oculare, fotofobie, secreții oculare, tulburări de vedere <sup>2</sup> , prurit palpebral, diminuare a acuității vizuale <sup>2</sup> , blefarită <sup>2</sup> , edem palpebral, iritație la nivel ocular, lăcrimare în exces, creștere a genelor.
	Mai puțin frecvente	irită <sup>2</sup> , edem conjunctival <sup>2</sup> , durere palpebrală <sup>2</sup> , senzație anormală la nivelul ochiului <sup>1</sup> , astenopie, trichiazis <sup>2</sup> , hiperpigmentare a irisului <sup>2</sup> , retracție a pleoapelor <sup>2</sup> , modificări ale culorii genelor (închidere la culoare) <sup>1</sup>
	Cu frecvență necunoscută	edem macular cistoid <sup>2</sup> , tumefiere oculară, vedere încetoșată <sup>2</sup>
<i>Tulburări cardiace</i>	Cu frecvență necunoscută	bradicardie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	rinită <sup>2</sup>
	Mai puțin frecvente	dispnee
	Cu frecvență necunoscută	bronhospasm (predominant la pacienții cu afecțiuni bronhospastice preexistente) <sup>2</sup> , astm bronșic
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	pigmentare palpebrală <sup>2</sup> , hirsutism <sup>2</sup> , hiperpigmentare a pielii (perioculară)
	Cu frecvență necunoscută	alopecie <sup>2</sup> ,
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Cu frecvență necunoscută	oboseală

<sup>1</sup> reacții adverse observate numai la bimatoprost/timolol în forma farmaceutică fără conservanți

<sup>2</sup> reacții adverse observate numai la bimatoprost/timolol în forma farmaceutică cu conservant (clorură de benzalconiu)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP)

Analogii de prostaglandine, inclusiv Ecbirio, 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 Ecbirio 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 nevi și nici pistrii 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% și nu a crescut după 3 ani de tratament.

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, bimatoprost/timolol se absoarbe în circulația sistemică. Absorbția timololului poate provoca reacții adverse similare celor observate în cazul beta-blocanților 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 care s-au observat după administrarea în monoterapie a fiecăreia dintre substanțele active (bimatoprost sau timolol) și care sunt probabil să apară și după administrarea de bimatoprost/timolol sunt prezentate mai jos în Tabelul 2:

**Tabelul 2**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	reacții alergice sistemice, inclusiv anafilaxie <sup>1</sup>
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	hipoglicemie <sup>1</sup>
<i>Tulburări psihice</i>	depresie <sup>1</sup> , amnezie <sup>1</sup> , halucinație <sup>1</sup>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	sincopă <sup>1</sup> , accident vascular cerebral <sup>1</sup> , accentuare a semnelor și simptomelor de miastenia gravis <sup>1</sup> , parestezii <sup>1</sup> , ischemie cerebrală <sup>1</sup> , amețeală <sup>2</sup>
<i>Tulburări oculare</i>	sensibilitate scăzută a corneei <sup>1</sup> , diplopie <sup>1</sup> , ptoză <sup>1</sup> , dezlipirea coroidelor în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare (vezi pct. 4.4) <sup>1</sup> , cheratită <sup>1</sup> , blefarospasm <sup>2</sup> , hemoragie retiniană <sup>2</sup> , uveită <sup>2</sup> , secreții oculare <sup>2</sup> , disconfort ocular <sup>2</sup>
<i>Tulburări cardiace</i>	bloc atrio-ventricular <sup>1</sup> , stop cardiac <sup>1</sup> , aritmii <sup>1</sup> , insuficiență cardiacă <sup>1</sup> , insuficiență cardiacă congestivă <sup>1</sup> , dureri toracice <sup>1</sup> , palpitații <sup>1</sup> , edeme <sup>1</sup>
<i>Tulburări vasculare</i>	hipotensiune arterială <sup>1</sup> , hipertensiune arterială <sup>2</sup> , fenomen Raynaud <sup>1</sup> , mâini și picioare reci <sup>1</sup>
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	exacerbare a astmului bronșic <sup>2</sup> , exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice <sup>2</sup> , tuse <sup>1</sup>
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	greață <sup>1,2</sup> , diaree <sup>1</sup> , dispepsie <sup>1</sup> , xerostomie <sup>1</sup> , dureri abdominale <sup>1</sup> , vărsături <sup>1</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	erupții cutanate psoriaziforme sau exacerbare a psoriazisului <sup>1</sup> , erupții cutanate tranzitorii <sup>1</sup> , modificare a culorii pielii (periocular) <sup>2</sup>
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	mialgie <sup>1</sup>
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	disfuncții sexuale <sup>1</sup> , scădere a libidoului <sup>1</sup>

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie <sup>1,2</sup>
<i>Investigații diagnostice</i>	rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice (TFH) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> reacții adverse observate la administrarea timolol

<sup>2</sup> reacții adverse observate la administrarea bimatoprost

#### Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat

Cazurile de calcifiere corneană au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor de ochi care conțin fosfat la unii pacienți cu afectare gravă a corneei.

#### 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://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 au produs niciun fel de toxicitate; la om, această doză corespunde unei doze echivalente de 8,1 mg/kg, respectiv 16,2 mg/kg. Aceste doze sunt de cel puțin 7,5 ori mai mari decât toată cantitatea de bimatoprost obținută în cazul ingerării accidentale a întregului conținut al unui ambalaj cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică monodoză (90 de monodoze x 0,4 ml; 36 ml) de către un copil cu greutatea de 10 kg [(36 ml\* bimatoprost 0,3 mg/ml)/10 kg; 1,08 mg/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

Ecbirio 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 are debut rapid de acțiune.

Bimatoprostul este o substanță activă cu efect hipotensiv ocular puternic. Este o prostamidă de sinteză, analogă structural cu prostaglandina F2α (PGF2α), 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 beta 1 și beta 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.

### Efecte clinice

Un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni (dublu orb, randomizat, cu grupuri paralele) a comparat eficacitatea și siguranța bimatoprost/timolol în forma farmaceutică monodoză cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică multidoză la pacienți cu glaucom sau hipertensiune oculară. Rezultatele obținute cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică monodoză nu au fost inferioare din punct de vedere a eficacității în ceea ce privește scăderea PIO, față de bimatoprost/timolol în forma farmaceutică multidoză; limita superioară a Î 95% a diferenței între tratamente s-a încadrat în limita predefinită de 1,5 mmHg la toate momentele evaluării: orele 0, 2 și 8, săptămâna 12 (pentru analiza primară) și, de asemenea, în săptămânile 2 și 6, pentru cea mai redusă scădere medie a PIO, față de valoarea inițială (cea mai mare valoare PIO se referă la ochiul cu cea mai crescută PIO medie diurnă inițială). De fapt, limita superioară a Î 95% nu a depășit 0,14 mmHg în săptămâna 12.

Ambele grupuri tratate au prezentat scăderi medii statistic semnificative față de valoarea inițială la ochiul cu cea mai mare PIO și la toate momentele ulterioare de-a lungul studiului ( $p < 0,001$ ). Variația medie față de valoarea inițială la ochiul cu cea mai mare PIO a variat între -9,16 și -7,98 mmHg pentru grupul tratat cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică monodoză și între -9,03 și -7,72 mmHg pentru grupul tratat cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică multidoză, pe parcursul celor 12 săptămâni ale studiului.

De asemenea, bimatoprost/timolol în forma farmaceutică monodoză a prezentat eficacitate în scăderea PIO echivalentă cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică multidoză, atât pentru ochiul cu PIO medie cât și pentru cel cu cea mai mare PIO la toate momentele de control din săptămânile 2, 6 și 12.

Pe baza studiilor efectuate cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică multidoză, s-a constatat că efectul de scădere a PIO nu este inferior celui obținut în urma terapiei adăugate cu bimatoprost (o dată pe zi) și timolol (de două ori pe zi).

Informațiile din literatura existentă privind bimatoprost/timolol în forma farmaceutică multidoză 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 bimatoprost/timolol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Medicamentul care conține bimatoprost/timolol

Concentrațiile plasmatice de bimatoprost și timolol au fost determinate la subiecți sănătoși într-un studiu încrucișat care a comparat administrarea acestora 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-o singură formulă farmaceutică.

În două studii cu durata de 12 luni cu bimatoprost/timolol în forma farmaceutică multidoză 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) în decurs de 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 valori de 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 în sânge, odată ce ajunge în circulația sistemică, după administrarea oftalmică. Ulterior, bimatoprostul este supus oxidării, N-deetilării și glucuroconjugării 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 administrarea intravenoasă, a fost de aproximativ 45 minute; clearance-ul plasmatic total fiind de 1,5 l/oră și kg.

### Caracteristici la persoanele în vârstă

În urma administrării de două ori pe zi, valoarea medie a  $ASC_{0-24 ore}$  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 plasmatice.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Medicamentul care conține bimatoprost/timolol

Studiile privind toxicitatea după administrare oftalmică de doze repetate de bimatoprost/timolol (forma farmaceutică multidoză) nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Profilul de siguranță oculară și sistemică al 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 niveluri de expunere sistemică de 33 – 97 ori mai mari decât cele obținute la om în urma administrării oftalmice. Maimuțele cărora li s-au administrat concentrații oculare de bimatoprost de  $\geq 0,03\%$  zilnic timp de 1 an au prezentat o accentuare a pigmentării irisului și reacții perioculare reversibile, asociate cu doza, caracterizate prin șanț palpebral superior și/sau inferior adâncit și o lărgire a fantei palpebrale. Hiperpigmentarea irisului pare să fie determinată de stimularea crescută a producției 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**

Fosfat de sodiu dibazic dodecahidrat

Acid citric monohidrat

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, diluat (pentru ajustarea pH-ului)

Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de deschidere: 2 ani

După deschiderea flaconului: a se păstra la temperaturi sub 25° C, timp de 90 de zile.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 90 zile, la temperaturi de 25±2°C.

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 90 zile la o temperatură sub 25 ° C . Alte perioade și condiții de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere, vezi secțiunea 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon alb din PEJD (5 ml), conținând 3 ml de soluție, cu un picurător multidoză din PEÎD și un capac cu sigiliu, din PEÎD, cu filet.

Picurătorul are un sistem de valve de silicon care previne refluxul de lichid contaminat în interiorul flaconului și permite intrarea aerului filtrat.

Mărimi de ambalaj:

Cutii care conțin 1 sau 3 flacoane a câte 3 ml.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SIFI S.p.A.  
Via Ercole Patti 36  
95025 Aci Sant'Antonio (CT) – Italia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13462/2020/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Septembrie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (<http://www.anm.ro>)