

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bitimeco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 0,3 mg bimatoprostā (*bimatoprostum*) un 5 mg timolola (*timololum*) (kā 6,83 mg timolola maleāta).

Katrā pudelītē ir 3 ml šķīduma.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: fosfāti

Viens ml šķīduma satur apmēram 1,4 mg fosfātu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums

Bezkrāsains, dzidrs šķīdums

pH: 6,8 līdz 7,6

Osmolalitāte: 270 līdz 320 mOsmol/kg

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Intraokulārā spiediena (IOS) pazemināšanai pieaugušiem pacientiem ar atvērtā kakta glaukomu vai okulāru hipertensiju, kuriem nav pietiekamas reakcijas uz vietēji lietojamiem bēta blokatoriem vai prostaglandīnu analogiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva pieaugušajiem (arī gados vecākiem cilvēkiem)

Ieteicamā deva ir viens Bitimeco pilieni dienā slimajā acī (acīs), lietojot no rīta vai vakarā. Zāles jālieto vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pašreizējie literatūras dati liecina, ka, lietojot bimatoprostu/timololu vakarā, IOS pazeminošā iedarbība var būt efektīvāka, nekā lietojot tās no rīta. Taču, apsverot, vai šīs zāles lietot no rīta vai vakarā, jāņem vērā iespējamā līdzestība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja viena deva tiek izlaista, ārstēšana jāturpina ar nākamo plānoto devu. Deva slimajai acij (acīm) nedrīkst pārsniegt vienu pilieni dienā.

Nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā

Bitimeco iedarbība nav pētīta pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, tāpēc šādu pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Pediātriskā populācija

Bitimeco drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lietošanai tikai acīs.

Ja izmanto nazolakrimālo oklūziju vai uz 2 minūtēm aizver plakstiņus, sistēmiskā uzsūkšanās samazinās. Tādējādi var samazināt sistēmiskās blakusparādības un palielināt lokālo iedarbību.

Ja jālieto vairāk nekā viens vietēji lietojams oftalmoloģiskais līdzeklis, starp to lietošanas reizēm jānogaida vismaz 5 minūtes. Acu ziede jālieto pēdējā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Reaktīvas elpceļu slimības, to skaitā bronhiālā astma vai agrāk izslimota bronhiālā astma, smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība.
- Sinusa bradikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms, sinuatriālā blokāde, otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, kuru nekontrolē ar kardiostimulatoru. Atklāta sirds mazspēja, kardiogēns šoks.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Līdzīgi kā citas vietēji lietotas oftalmoloģiskās zāles, arī Bitimeco aktīvās vielas (timolols/bimatoprosts) var uzsūkties sistēmiski. Nav novērota atsevišķu aktīvo vielu sistēmiskas uzsūkšanās pastiprināšanās. Bēta adrenerģiskās sastāvdaļas timolola dēļ var novērot tādas pašas nevēlamas kardiovaskulāras, pulmonālas un citas blakusparādības, kādas novērotas, lietojot sistēmiskus bēta blokatorus. Pēc zāļu vietējas oftalmoloģiskas lietošanas sistēmisku nevēlamu blakusparādību rašanās biežums ir mazāks nekā pēc sistēmiskas ievadīšanas. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās samazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Sirds funkcijas traucējumi

Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām (piemēram, koronāro sirds slimību, Princmetāla stenokardiju un sirds mazspēju) un hipotensīvas terapijas gadījumā ar bēta blokatoriem kritiski jānovērtē stāvoklis un jāapsver terapija ar citām aktīvajām vielām. Pacienti ar kardiovaskulārām slimībām jānovēro, vai nerodas šo slimību pasliktināšanās un blakusparādību pazīmes.

Tā kā bēta blokatori negatīvi ietekmē sirds impulsu vadīšanas laiku, tie piesardzīgi jālieto pacientiem ar pirmās pakāpes sirds blokādi.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacienti ar smagām perifērās asinsrites slimībām/traucējumiem (piemēram, Reino slimības smagām formām vai Reino sindromu) jāārstē piesardzīgi.

Elpošanas sistēmas traucējumi

Pēc dažu oftalmoloģisku bēta blokatoru lietošanas ir ziņots par elpošanas sistēmas reakcijām, to skaitā par astmas slimnieku nāvi, ko izraisījušas bronhu spazmas.

Bitimeco piesardzīgi jālieto pacientiem ar vieglu/vidēji smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) un tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsvēr iespējamo risku.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Bēta adrenoreceptoru blokatori jālieto piesardzīgi tiem pacientiem, kuriem iespējama spontāna hipoglikēmija, vai pacientiem ar labilu diabētu, jo bēta blokatori var maskēt akūtas hipoglikēmijas pazīmes un simptomus.

Bēta blokatori var maskēt arī hipertireozes pazīmes.

Radzenes slimības

Oftalmoloģiskie bēta blokatori var izraisīt acu sausumu. Pacienti ar radzenes slimībām jāārstē piesardzīgi.

Citi bēta blokatori

Iedarbība uz intraokulāro spiedienu vai zināmā sistēmisko bēta blokatoru iedarbība var būt spēcīgāka, ja timololu ievada pacientiem, kuri jau saņem sistēmisku bēta blokatoru. Rūpīgi jāvēro šo pacientu atbildes reakcija. Nav ieteicams lietot divus lokālus bēta adrenerģiskos blokatorus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Anafilaktiskas reakcijas

Bēta blokatoru lietošanas laikā pacientiem, kuru slimības vēsturē bijusi atopija vai smaga anafilaktiska reakcija pret dažādiem alergēniem, var būt izteiktāka reakcija uz šādu alergēnu atkārtotu iedarbību, un parastā adrenalīna deva, kas lietota anafilaktisku reakciju ārstēšanai, var nebūt efektīva.

Dzīslenes atslāņošanās

Ir ziņots par dzīslenes atslāņošanos, lietojot šķidrums supresantu terapiju (piemēram, timololu, acetazolamīdu) pēc filtrācijas procedūrām.

Anestēzija operācijas laikā

Bēta blokējoši oftalmoloģiski līdzekļi var bloķēt sistēmisko bēta agonistu, piemēram, adrenalīna, iedarbību. Anesteziologs jāinformē, ja pacients saņem timololu.

Aknas

Pacientiem ar vieglu aknu slimību anamnēzē vai normai neatbilstošu sākuma alanīna aminotransferāzes (AlAT), aspartāta aminotransferāzes (AsAT) un/vai bilirubīna līmeni asinīs, bimatoprostā acu pilienus lietojot ilgāk kā 24 mēnešus, neizraisīja nevēlamas ar aknu darbību saistītas blakusparādības. Nav zināmas okulārā timolola izraisītas nevēlamas ar aknu darbību saistītas blakusparādības.

Acis

Pirms ārstēšanas pacienti jāinformē, ka ir iespējama prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP) un pastiprināties acs varavīksnenes brūnā pigmentācija, jo šīs parādības novērotas ārstēšanās prostaglandīniem, tostarp bimatoprostā un bimatoprostā/timolola laikā. Dažas no šīm pārmaiņām var būt pastāvīgas un dažiem pacientiem var izraisīt mazāku redzes lauku ptozes dēļ un atšķirības izskatā, ja tiek ārstēta tikai viena acs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstējot ar bimatoprostā/timolola fiksētu kombināciju, ir novērota makulas tūska, arī cistiskā makulas tūska. Tāpēc Bitimeco piesardzīgi jālieto afakijas pacientiem, pseidofakijas pacientiem ar ieklētu mugurējo lēcas kapsulu vai pacientiem ar zināmiem makulas tūskas riska faktoriem (piemēram, intraokulāra operācija, tīklenes vēnu oklūzija, iekaisīga acu slimība un diabētiskā retinopātija). Bitimeco piesardzīgi jālieto pacientiem ar aktīvu intraokulāru iekaisumu (piemēram, uveītu), jo iekaisums var paasināties.

Āda

Vietās, kur Bitimeco atkārtoti saskaras ar ādas virsmu, iespējama matiņu augšana. Tāpēc ir svarīgi Bitimeco lietot, kā norādīts, un nepieļaut, ka tas notek uz vaiga vai citām vietām uz ādas.

Citi traucējumi

Bimatoprostā/timolola lietošanas ietekme nav pētīta pacientiem ar iekaisīgām acu slimībām, neovaskulāru, iekaisīgu, slēgta kakta glaukomu, iedzimtu glaukomu vai šaura kakta glaukomu.

Bimatoprostā 0,3 mg/ml pētījumos ar pacientiem, kam bija glaukoma vai okulāra hipertensija, pierādīts, ka, ja acī lieto vairāk par 1 devu bimatoprostā dienā, var mazināties IOS pazeminošā iedarbība. Pacientiem, kas Bitimeco lieto kopā ar citiem prostaglandīna analogiem, jānovēro intraokulārā spiediena izmaiņas.

Pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pēc kontakta ar sudrabu, šīs zāles lietot nedrīkst, jo pilieni var saturēt nelielu daudzumu sudraba.

Bitimeco nesatur konservantus un tas nav pētīts pacientiem, kuri nēsā kontaktlēcas. Kontaktlēcas jāizņem pirms šo zāļu lietošanas, un tās jāievieto atpakaļ ne ātrāk kā pēc 15 minūtēm.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski mijiedarbības pētījumi par fiksētu bimatoprostā/timolola kombināciju nav veikti.

Ir iespējama papildinoša ietekme, kas izraisa hipotensiju un/vai izteiktu bradikardiju, vienlaicīgi lietojot oftalmoloģisku bēta blokatoru šķīdumu un perorālus kalcija kanālu blokatorus, guanetidīnu, bēta adrenerģiskos blokatorus, parasimpatomimētiskus līdzekļus, pretaritmijas līdzekļus (tai skaitā amiodaronu) un *digitalis* glikozīdus.

Ir ziņots par pastiprinātu sistēmisko bēta blokādi (piemēram, samazinātu sirds darbības ātrumu, nomākumu) kombinētas terapijas laikā ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, hinidīnu, fluoksetīnu, paroksetīnu) un timololu.

Atsevišķos gadījumos ziņots par midriāzi pēc vienlaicīgas oftalmoloģisko bēta blokatoru un adrenalīna (epinefrīna) lietošanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Dati par fiksētas bimatoprostā/timolola kombinācijas lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Bitimeco grūtniecības laikā nedrīkst lietot, bet tas pieļaujams absolūtas nepieciešamības gadījumā. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās samazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Bimatoprosts

Nav pietiekamu klīnisku datu par lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, mātei lietojot lielas toksiskas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Timolols

Epidemioloģiskos pētījumos netika novērota anomālijas izraisoša iedarbība, bet tika novērota intrauterīnās augšanas palēnināšanās, bēta blokatorus lietojot perorāli. Turklāt, ja līdz dzemdībām lietoja bēta blokatorus, jaundzimušajiem novēroja bēta blokādes pazīmes un simptomus (piemēram, bradikardiju, hipotensiju, elpošanas traucējumus un hipoglikēmiju). Bimatoprostu/timololu lietojot līdz dzemdībām, jaundzimušais pirmajās dzīves dienās rūpīgi jāuzrauga. Pētījumi ar dzīvniekiem, tiem dodot timololu, pierāda reproduktīvo toksicitāti, ja devas būtiski pārsniedz klīniskajā praksē lietojamās (skatīt 5.3.

apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Timolols

Bēta blokatori izdalās cilvēka pienā. Tomēr, lietojot terapeitiskas timolola devas acu pilienos, maz ticams, ka cilvēka pienā varētu nokļūt daudzums, kas būtu pietiekams, lai izraisītu bēta blokādes klīniskos simptomus zīdainim. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās samazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Bimatoprosts

Nav zināms, vai bimatoprosts izdalās cilvēka pienā, tomēr žurkas pienā tas izdalījās. Bitimeco barošanas ar krūti laikā nedrīkst lietot.

Fertilitāte

Par Bitimeco ietekmi uz cilvēku fertilitāti datu nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bitimeco nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tāpat kā lietojot jebkurus okulārus medikamentus, ja pēc iepilināšanas rodas pārejoša redzes miglošanās, pacientam jānogaida, līdz tā pāriet, lai vadītu transportlīdzekli vai apkalpotu mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Bimatoprosts/timolols

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot bimatoprostu/timololu, bija tikai tādas, par ko agrāk ziņots saistībā ar katru aktīvo vielu: bimatoprostu un timololu. Jaunas, bimatoprostam/timololam specifiskas nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos netika novērotas.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot bimatoprostu/timololu bija saistītas ar acīm, tās bija vieglas, un neviena no blakusparādībām nebija nopietna. Atbilstoši 12 nedēļas ilgā laikā iegūtiem klīniskiem pētījuma datiem visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija konjunktīvas hiperēmija (lielākoties ļoti niecīga līdz vieglai un, domājams, neiekaisīga) aptuveni 26% pacientu, un 1,5% pacientu tās dēļ zāļu lietošanu pārtrauca.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas klīniskajos pētījumos, lietojot gan bimatoprosta/timolola vienas devas formu bez konservantiem, gan daudzdevu formu ar konservantu (katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sniegtas tādā secībā, kā samazinās to nopietnība), vai pēcreģistrācijas periodā. Iespējamo nevēlamo blakusparādību biežums tiek definēts šādi:

Ļoti bieži	$\geq 1/10$
Bieži	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk	$\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$
Reti	$\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$
Ļoti reti	$< 1/10\ 000$
Nav zināmi	biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

1. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	nav zināmi	paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp alerģiskā dermatīta pazīmes vai simptomi, angioedēma, acu alerģija
<i>Psihiskie traucējumi</i>	nav zināmi	bezmiegs ² , nakts murgi ²
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	bieži	galvassāpes
	nav zināmi	garšas sajūtas pārmaiņas ² , reibonis ²
<i>Acu bojājumi</i>	ļoti bieži	konjunktīvas hiperēmija, prostaglandīna analoga periorbitopātija
	bieži	punktveida keratīts, radzenes erozija ² , dedzinoša sajūta ² , konjunktīvas kairinājums ¹ , acs nieze, dzeloša sajūta acī ² , svešķermeņa sajūta acī, sausa acs, plakstiņu eritēma, sāpes acī, fotofobija, izdalījumi no acs ² , redzes traucējumi ² , plakstiņu nieze, redzes asuma pavājināšanās ² , blefarīts ² , plakstiņu tūska, acs kairinājums, pastiprināta asarošana, skropstu augšana
	retāk	varavīksnenes iekaisums ² , konjunktīvas tūska ² , plakstiņu sāpes ² , netipiska sajūta acī ¹ , astenopija, trihiāze ² , varavīksnenes hiperpigmentācija ² , acu plakstiņu retrakcija ² , skropstu krāsas izmaiņas (kļūst tumšākas) ¹
	nav zināmi	cistiska makulas tūska ² , acs pietūkums, redzes miglošanās ² , diskomforta sajūta acī
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	nav zināmi	bradikardija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	nav zināmi	hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	bieži	rinīts ²
	retāk	aizdusa
	nav zināmi	bronhu spazmas (galvenokārt pacientiem ar iepriekšēju bronhospastisku slimību) ² , astma
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	bieži	acu plakstiņu pigmentācija ² , hirsūtisms ² , ādas hiperpigmentācija (periokulāra)
	nav zināmi	Alopēcija ² , ādas krāsas maiņa (periokulāra)
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	nav zināmi	nogurums

¹ Tikai bimatoprostā/timolola formas bez konservantiem lietošanas laikā konstatētās nevēlamās blakusparādības.

² Tikai bimatoprostā/timolola formas ar konservantu (benzalkonija hlorīdu) lietošanas laikā konstatētās nevēlamās blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP)

Prostaglandīna analogi, tostarp Bitimeco, var radīt periorbitālas lipodistrofiskas izmaiņas, kas var izraisīt plakstiņu rievās padziļināšanos, ptozi, enoftalmu, plakstiņu retrakciju, dermatohalāzes involūciju un

apakšējās sklēras redzamību. Izmaiņas parasti ir vieglas, var rasties jau vienu mēnesi pēc ārstēšanas ar Bitimeco uzsākšanas un var izraisīt traucētu redzes lauku pat tad, ja pacients to nepamana. PAP ir arī saistīta ar periokulāru ādas hiperpigmentāciju vai krāsas izmaiņām un hipertrihozi. Ir norādīts, kas visas izmaiņas ir pilnībā vai daļēji atgriezeniskas, pārtraucot prostaglandīnu lietošanu vai izvēloties alternatīvu ārstēšanu.

Varavīksnenes pigmentācija

Pastiprināta varavīksnenes pigmentācija, iespējams, būs pastāvīga. Pigmentācijas izmaiņas drīzāk izraisa palielināta melanīna koncentrācija melanocītos, nevis melanocītu skaita palielināšanās. Ilgstošas pastiprinātas varavīksnenes pigmentācijas sekas nav zināmas. Varavīksnenes krāsas izmaiņas, oftalmoloģiski lietojot bimatoprostu, var nebūt pamanāmas vairākus mēnešus vai pat gadus. Brūnā pigmentācija ap zīlīti parasti izplatās koncentriski uz varavīksnenes ārpusi, un varavīksnene vai tās daļas kļūst brūnākas. Ārstēšana neietekmē ne varavīksnenes nēvusos, ne vasarraibumus.

Pēc 12 mēnešu ārstēšanas ar bimatoprostu/timolola fiksēto kombināciju varavīksnenes pigmentācijas biežums bija 0,2%. Pēc 12 mēnešu ārstēšanas tikai ar bimatoprostu 0,3 mg/ml acu pilieniem, sastopamība bija 1,5% un nepalielinājās pēc 3 gadu ilgā ārstēšanas.

Tāpat kā citas lokāli lietojamas oftalmoloģiskas zāles, arī bimatoprosts/timolols uzsūcas vispārējā asinsritē. Timolola absorbcija var izraisīt līdzīgas nevēlamas blakusparādības, kādas novērotas, lietojot sistēmiskus bēta blokatorus. Pēc zāļu vietējas oftalmoloģiskas lietošanas sistēmisku nevēlamu blakusparādību rašanās biežums ir mazāks nekā pēc sistēmiskas ievadīšanas. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās samazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Citas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot vienu vai otru aktīvo vielu (bimatoprostu vai timololu), un, iespējams, var parādīties, arī lietojot bimatoprostu/timololu, norādītas 2. tabulā.

2. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	sistēmiskas alergiskas reakcijas, to skaitā anafilakse ¹
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	hipoglikēmija ¹
<i>Psihiskie traucējumi</i>	depresija ¹ , atmiņas zudums ¹ , halucinācijas ¹
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	ģībonis ¹ , smadzeņu asinsrites traucējumi ¹ , <i>myasthenia gravis</i> pazīmju un simptomu pastiprināšanās ¹ , parestēzija ¹ , cerebrāla išēmija ¹
<i>Acu bojājumi</i>	pazemināta radzenes jutība ¹ , diplopija ¹ , ptoze ¹ , dzīslenes atslāņošanās pēc filtrācijas ķirurģiskas operācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹ , keratīts ¹ , blefarospazma ² , asinsizplūdums tīklenē ² , uveīts ²
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	atrioventrikulāra blokāde ¹ , sirdsdarbības apstāšanās ¹ , aritmija ¹ , sirds mazspēja ¹ , sastrēguma sirds mazspēja ¹ , sāpes krūškurvī ¹ , sirdsklauves ¹ , tūska ¹
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	hipotensija ¹ , Reino sindroms ¹ , aukstas plaukstas un pēdas ¹
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	astmas paasinājums ² , HOPS paasinājums ² , klepus ¹
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	slikta dūša ^{1,2} , caureja ¹ , dispepsija ¹ , sausums mutē ¹ , sāpes vēderā ¹ , vemšana ¹

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	psoriāzes veida izsitumi ¹ vai psoriāzes paasinājums ¹ , ādas izsitumi ¹
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	mialģija ¹
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	seksuāla disfunkcija ¹ , pavājināta dzimumtieksme ¹
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</i>	astēnija ^{1,2}
<i>Izmeklējumi</i>	normai neatbilstoši aknu darbības izmeklējumu rādītāji ²

¹ Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot timololu

² Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot bimatoprostu

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēc fosfātus saturošu acu pilienu lietošanas

Ļoti retos gadījumos saistībā ar fosfātus saturošu acu pilienu lietošanu dažiem pacientiem ar būtiskiem radzenes bojājumiem ziņots par radzenes kalcifikāciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Maz ticams, ka, lietojot vietēji, bimatoprostu/timololu varētu pārdozēt vai varētu rasties toksicitāte.

Bimatoprosts

Ja bimatoprosts/timolols nejauši tiek uzņemts perorāli, var noderēt šāda informācija: divu nedēļu ilgos pētījumos žurkām un pelēm, perorāli lietojot bimatoprostu līdz 100 mg/kg dienā, nekonstatēja toksicitāti; šī deva atbilst cilvēka devai attiecīgi 8,1 un 16,2 mg/kg. Šo devu izsakot mg/m², tā vismaz 70 reizi pārsniedz nejaušu Bitimeco vienas pudelītes devu 10 kg smagam bērnam.

Timolols

Sistēmiskas timolola pārdozēšanas simptomi iekļauj bradikardiju, hipotensiju, bronhospazmas, galvassāpes, reiboni, elpas trūkumu un sirdsdarbības apstāšanos. Pētījumā ar pacientiem, kam bija nieru mazspēja, novēroja, ka timolols nav viegli dializējams.

Ja notiek pārdozēšana, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, bēta adrenoreceptoru blokatori; ATĶ kods: S01ED51.

Darbības mehānisms

Bitimeco sastāv no divām aktīvajām vielām – bimatoprosta un timolola. Abas šīs sastāvdaļas ar savstarpēji papildinošu darbības mehānismu pazemina paaugstinātu intraokulāro spiedienu (IOS), un kombinētā iedarbība IOS pazemina vairāk, nekā atsevišķi lietojot katru sastāvdaļu. Bimatoprosts/timolos iedarbojas ātri.

Bimatoprosts ir spēcīga okulāra hipotensīva aktīvā viela. Tas ir sintētisks prostamīds, kas pēc struktūras līdzīgs prostaglandīnam $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), bet nedarbojas ne ar vienu no zināmo prostaglandīna receptoru starpniecību. Bimatoprosts selektīvi imitē nesen atklāto biosintētisko vielu – prostamīdu darbību. Prostamīda receptors tomēr vēl joprojām nav strukturāli identificēts. Bimatoprosta darbības mehānisms, kura rezultātā pazeminās cilvēka intraokulārais spiediens, ir saistīts ar acs iekšējā šķidruma atceses pastiprināšanu caur trabekulāro tīklu un uveosklerālās atceses veicināšanu.

Timolols ir β_1 un β_2 neselektīvs adrenerģisku blokators, kam nav būtiskas iekšējās simpatomimētiskas, tiešas nomācošas ietekmes uz miokardu vai vietējas anestezējošas (membrānu stabilizējošas) iedarbības. Timolols pazemina IOS, samazinot acs iekšējā šķidruma veidošanos. Precīzs darbības mehānisms nav skaidri noteikts, taču, iespējams, tiek kavēta palielināta cikliskās AMF sintēze, kuru izraisa endogēna β adrenerģisku stimulēšana.

Klīniskā iedarbība

12 nedēļas ilgā (dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu) klīniskajā pētījumā bimatoprosta/timolola vienas devas konservantus nesaturošās formas efektivitāte un drošums tika salīdzināts ar bimatoprosta/timolola daudzdevu formu ar konservantu (benzalkonija hlorīdu) pacientiem ar glaukomu vai paaugstinātu acs iekšējo spiedienu. Lietojot bimatoprosta/timolola vienas devas konservantus nesaturošo formu, tika sasniegts līdzvērtīgs IOS pazeminošs efekts, kā lietojot bimatoprosta/timolola daudzdevu formu ar konservantu (benzalkonija hlorīdu): atšķirības starp terapeitiskajiem līdzekļiem 95% TI augšējā robeža nepārsniedza iepriekš definēto 1,5 mm Hg robežu katrā laika punktā (0., 2. un 8. stundā) 12. nedēļā (primārajai analīzei), kā arī 2. un 6. nedēļā slīktākās acs vidējām IOS izmaiņām, salīdzinot ar IOS atskaites punktu (slīktākās acs IOS attiecas uz aci ar augstāko vidējo spiedienu dienas laikā atskaites punktā). Faktiski 95% TI augšējā robeža nepārsniedza 0,14 mm Hg 12. nedēļā.

Abās terapijas grupās tika novērotas statistiski un klīniski nozīmīgas slīktākās acs vidējo rādītāju samazināšanās, salīdzinot ar atskaites punktu, visos laika punktos pētījuma gaitā ($p < 0,001$). 12 nedēļas ilgajā pētījumā slīktākās acs IOS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar atskaites punktu, bija no -9,16 līdz -7,98 mm Hg bimatoprosta/timolola vienas devas formas bez konservantiem grupā un no -9,03 līdz -7,72 mm Hg bimatoprosta/timolola daudzdevu formas ar konservantu grupā.

Bimatoprosts/timolols vienas devas formā bez konservantiem ļāva sasniegt bimatoprosta/timolola daudzdevu formai ar konservantu līdzīgu IOS pazeminošu efektu acī vidēji un slīktākajai acij katrā no novērošanas vizītiem 2., 6. un 12. nedēļā.

Balstoties uz pētījumiem par bimatoprosta/timolola daudzdevu formu ar konservantu, bimatoprosta/timolola IOS pazeminošais efekts nav slīktāks par to, kādu iegūst vienlaikus lietojot bimatoprostu (vienreiz dienā) un timololu (divreiz dienā).

Pašreizējie literatūras dati liecina, ka, lietojot bimatoprostu/timololu vakarā, IOS pazeminošā iedarbība var būt efektīvāka, nekā lietojot tās no rīta. Taču, apsverot, vai šīs zāles lietot no rīta vai vakarā, jāņem vērā iespējamā līdzestība.

Pediātriskā populācija

Bimatoprosta/timolola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bimatoprostu/timololu saturošas zāles

Bimatoprosta un timolola koncentrācijas plazmā tika noteiktas krustotā pētījumā, kurā veseliem cilvēkiem sastāvdaļu lietošanu monoterapijā salīdzināja ar bimatoprosta/timolola daudzdevu formas ar konservantu lietošanu. Atsevišķu sastāvdaļu sistēmiska uzsūkšanās bija minimāla, un to neietekmēja vienlaicīga

ievadīšana.

Divos 12 mēnešu ilgus bimatoprostā/timolola daudzdevu formas ar konservantu pētījumos, kuros noteica sistēmisko uzsūkšanos, netika novērota nevienas no abām sastāvdaļām uzkrāšanās.

Bimatoprosts

Bimatoprosts *in vitro* labi iekļūst cilvēka radzenes un sklēras audos. Pēc okulāras ievadīšanas bimatoprostā sistēmiskā iedarbība ir ļoti zema, un laika gaitā nenotiek uzkrāšanās. Pēc okulāras ievadīšanas vienu reizi dienā pa vienam pilienam 0,03% bimatoprostā abās acīs divas nedēļas vielas koncentrācija asinīs maksimumu sasniedza 10 minūtes pēc devas ievadīšanas un nokritās zem noteikšanas robežas (0,025 ng/ml) 1,5 stundu laikā pēc devas ievadīšanas. Vidējās C_{max} un AUC_{0-24st} vērtības septītajā un četrpadsmitajā dienā bija līdzīgas – attiecīgi apmēram 0,08 ng/ml un 0,09 ng•stundā/ml, kas norāda, ka līdzsvara koncentrācija okulāras ievadīšanas gadījumā tika sasniegta pirmās nedēļas laikā.

Bimatoprosts mēreni izkļiedējas ķermeņa audos un sistēmiskais izkļiedes tilpums cilvēkam līdzsvara koncentrācijā ir 0,67 l/kg. Cilvēka asinīs bimatoprosts galvenokārt atrodas plazmā. Saistīšanās ar plazmas proteīniem bimatoprostam ir aptuveni 88%.

Kad okulāri ievadītais bimatoprosts nokļūst sistēmiskajā cirkulācijā, tas ir galvenais cirkulējošais veids asinīs. Pēc tam bimatoprosts ir pakļauts oksidācijai, N-deetilācijai un glikuronidācijai, veidojot daudz dažādu metabolītu.

Bimatoprosts tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, līdz pat 67% intravenozas devas, kas ievadīta veselīgiem brīvpriekšgājējiem, tika izvadīti ar urīnu, 25% no devas tika izvadīti ar fecēm. Pēc intravenozās ievadīšanas noteiktais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 45 minūtes; kopējais asins klīrens bija 1,5 l/stundā/kg.

Īpatnības gados vecākiem cilvēkiem

Pēc bimatoprostā 0,3 mg/ml devas divreiz dienā vidējā AUC_{0-24st} vērtība 0,0634 ng•stundā/ml bimatoprostā vecākiem cilvēkiem (65 gadi un vecāki) bija būtiski augstāka par šo vērtību jauniem, veselīgiem, pieaugušiem cilvēkiem – 0,0218 ng•stundā/ml. Tomēr šie lielumi pēc okulāras ievadīšanas nav klīniski nozīmīgi, jo sistēmiskā ekspozīcija ir ļoti zema gan veciem, gan jauniem cilvēkiem. Nenotiek bimatoprostā uzkrāšanās asinīs laika gaitā, un drošuma līmenis ir līdzīgs gan jauniem, gan vecākiem cilvēkiem.

Timolols

Pēc 0,5% acu pilienu šķīduma okulāras ievadīšanas cilvēkiem, kuriem tiek veikta kataraktas operācija, maksimālo timolola koncentrāciju acs iekšējā šķidrumā, 898 ng/ml, konstatēja vienu stundu pēc devas ievadīšanas. Daļa devas uzsūcas sistēmiski, kur tā plaši metabolizējas aknās. Timolola pusperiods plazmā ir apmēram no 4 līdz 6 stundām. Timolols daļēji metabolizējas aknās, un līdz ar tā metabolītiem tiek izvadīts caur nierēm. Timolols plaši nesaistās ar plazmu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Bimatoprostu/timololu saturošas zāles

Atkārtotas okulāras devas toksicitātes pētījumi ar bimatoprostu/timololu daudzdevu formu ar konservantu neparādīja kādu īpašu risku cilvēkiem. Atsevišķu sastāvdaļu okulārais un sistēmiskais drošuma līmenis ir ļoti zināms.

Bimatoprosts

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumos grauzējiem, lietojot devas, kuru sistēmiskā iedarbība 33 līdz 97 reizes pārsniedza cilvēkiem pēc okulāras ievērošanas novēroto, tika izraisīti sugai

specifiski aborti.

Pērtiņiem, kuriem bimatoprostu ievadīja okulāri ik dienas 1 gadu $\geq 0,03\%$ koncentrācijā, pastiprinājās varavīksnenes pigmentācija un radās atgriezeniski devas atkarīgi periokulāri efekti, kas izpaudās kā iztektāka apakšējā un/vai augšējā rievā un acs spraugas paplašināšanās. Pastiprinātā varavīksnenes pigmentācija, visticamāk, rodas, pastiprināti stimulējot melanīna veidošanos melanocītos, nevis palielinoties melanocītu skaitam. Netika novērotas nekādas funkcionālas vai mikroskopiskas izmaiņas, kas saistītas ar minētajiem periokulārajiem efektiem, un šo izmaiņu mehānisms nav zināms.

Timolols

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāts
 Citronskābes monohidrāts
 Nātrijs hlorīds
 Atšķaidīta sālsskābe vai nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)
 Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms atvēršanas: 2 gadi.
 Izmet 90 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas.

Informāciju par uzglabāšanu pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.4. apakšpunktā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
 Pēc pudelītes pirmās atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir balta ZBPE 5 ml pudelīte, kurā ir 3 ml šķīduma, ar ABPE daudzdevu pilinātāju, kas, pateicoties silikona vārsta sistēmai un iekļūstošā gaisa filtrēšanai, aizsargā pret satura piesārņošanu; pudelītei ir uzskrūvējams ABPE vāciņš ar drošības aizdari, kas liecina par pirmo atvēršanu, un pudelīte atrodas kartona kastītē.

Ir pieejami šādi iepakojumi: kartona kastītes ar 1 vai 3 pudelītēm, ar 3 ml šķīduma katrā.
 Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

21-0142

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20.08.2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2022