

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bimifre 0,3 mg/ml acu pilieni, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā ml šķīduma ir 0,3 mg bimatoprostā (*bimatoprostum*).

Katrā pudelītē ir 3 ml šķīduma (ne mazāk kā 80 pilieni).

Viens piliens (aptuveni 29,4 mikrolitri) satur aptuveni 8,82 mikrogramus bimatoprostā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: fosfāti.

Katrs ml šķīduma satur 0,95 mg fosfātu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums

Caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums

pH vērtība no 6,8 līdz 7,8

Osmolalitāte: no 280 līdz 320 mosmol/kg

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paaugstināta intraokulārā spiediena pazemināšana pieaugušiem pacientiem ar hronisku atvērta kakta glaukomu un okulāru hipertensiju (monoterapijā vai papildus bēta blokatoriem).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viens piliens skartajā(-s) acī(-s) vienreiz dienā, lietojot vakarā. Lietošanas biežums nedrīkst pārsniegt vienu reizi dienā, jo biežākas lietošanas gadījumā var mazināties intraokulāro spiedienu pazeminošā iedarbība.

Pediātriskā populācija

Bimatoprostā drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

Bimifre 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, bez konservantiem) nav pētīts pacientiem ar nieru vai vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc šādiem pacientiem tas jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kuriem anamnēzē bija viegla aknu slimība vai kuriem pirms zāļu lietošanas uzsākšanas bija alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (AsAT) un/vai bilirubīna līmeņa novirzes, bimatoprostā 0,3 mg/ml acu pilieni (daudzdevu zāļu forma, ar konservantu), šķīdums, 24 mēnešu periodā neradīja nevēlamu ietekmi uz aknu darbības rādītājiem.

Lietošanas veids

Tikai okulārai lietošanai.

Bimifre ir sterils šķīdums bez konservantiem.

Pirms acu pilieņu iepilināšanas

- Zāles lietojot pirmoreiz, pirms to pilināšanas acīs, pacientam vispirms jāapgūst pilinātājpuvelītes lietošana, puvelīti lēni saspiežot un turot to prom no acs, izspiežot vienu pilieņu.
- Kad pacients ir pārliecināts, ka spēj vienā reizē iepilināt vienu pilieņu, viņam jāizvēlas sev visērtākā poza pilieņu iepilināšanai (pacients var apsēsties, atgulties uz muguras vai nostāties spoguļa priekšā).

Lietošanas instrukcija

1. Pirms šo zāļu lietošanas pacientam rūpīgi jānomazgā rokas.
2. Ja iepakojums vai puvelīte ir bojāta, šīs zāles nedrīkst lietot.
3. Zāles lietojot pirmoreiz, vāciņš jāatskrūvē pēc pārliecināšanās, ka nav bojāts vāciņa drošības gredzens. Pacientam jājūt viegla pretestība, līdz salūst drošības gredzens.
4. Ja drošības gredzens nokrīt, tas jāizmet, jo gredzens var iekrist acī un radīt traumu.
5. Pacientam jāatliec galva un uzmanīgi jāpavelk uz leju apakšējais plakstiņš, lai starp aci un plakstiņu izveidotos kabatiņa (nedrīkst pieskarties ar puvelītes uzgali acij, plakstiņam vai pirkstiem).
6. Lēni saspiežot puvelīti, kabatiņā jāiepilina viens pilieņš. Pacientam viegli jāspiež puvelītes vidusdaļa un jāļauj pilienam iekrist acī. Starp puvelītes saspiešanu un piliena iznākšanu var paiet dažas sekundes. Pacients nedrīkst pārāk stipri spiest puvelīti, un, ja viņš nezina, kā lietot šīs zāles, jājautā ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
7. Pēc zāļu iepilināšanas pacientam aptuveni uz divām minūtēm jāizspiež asaru kanāls (ar pirkstu piespiežot acs kaktiņu pie deguna) un visu šo laiku jātur acs(-is) aizvērtā(-s). Tas palīdzēs pilienam iesūkties acīs un, iespējams, samazinās pa asaru kanālu degunā ietecējušo zāļu daudzumu.
8. Ja to ir noteicis ārsts, pacientam 5., 6. un 7. darbība jāatkārto ar otru aci.
9. Pēc lietošanas puvelīte jānoslēdz, bet pirms tam, nepieskaroties uzgalim ar pilinātāju, tā vienreiz jāpakrata uz leju, lai no uzgaļa izvadītu visu atlikušo šķīdumu. Tas nepieciešams, lai būtu iespējams saņemt nākamos pilieņus. Pēc tam jāuzskrūvē atpakaļ puvelītes vāciņš.

Sistēmiskā uzsūkšanās samazinās, ja uz divām minūtēm tiek aizspiests asaru kanāls pie deguna vai aizvērts plakstiņš. Tas var vājināt sistēmiskās blakusparādības un palielināt lokālo darbību.

Ja tiek lietoti vairāki lokāli lietošanai paredzētie oftalmoloģiskie līdzekļi, katras zāles jālieto ar vismaz piecu minūšu starplaiku. Acu ziedes jālieto kā pēdējās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acis

Pirms tiek uzsākta ārstēšana, pacienti jāinformē, ka ir iespējama skropstu augšana, prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP) un acs varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanās, acu plakstiņu āda var kļūt tumša, šīs parādības novērotas ārstēšanās ar prostagladīniem, tostarp bimatoprost laikā, un 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).

Pēc ārstēšanas ar bimatoprostu 0,3 mg/ml acu pilieņiem (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu) retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) ziņots par cistoīdu makulas tūsku. Šī iemesla dēļ Bimifre 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, bez konservantiem) piesardzīgi jālieto pacientiem ar zināmiem makulas tūskas riska

faktoriem (piemēram, pacientiem ar afakiju vai pacientiem ar pseidoafakiju lēcas mugurējās kapsulas plīsuma gadījumā).

Reti saņemti brīvprātīgi ziņojumi par iepriekš bijušu radzenes infiltrātu vai acu infekciju reaktivāciju, lietojot bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienus, šķīdumu (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu). Bimifre 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, bez konservantiem) piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir būtiskas acu vīrusu infekcijas (piemēram, *herpes simplex*) vai uveīts/iriīts.

Bimatoprosts nav pētīts pacientiem ar acs iekaisuma slimībām, neovaskulāru, ar iekaisumu saistītu, slēgta kakta glaukomu, iedzimtu glaukomu vai šaura kakta glaukomu.

Āda

Vietās, kur bimatoprosta šķīdums atkārtoti nonāk saskarē ar ādas virsmu, iespējama matiņu augšana. Tāpēc ir svarīgi lietot Bimifre 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, bez konservantiem) saskaņā ar norādījumiem un izvairīties no tā notecēšanas uz vaiga vai citiem ādas apgabaliem.

Elpošanas sistēma

Bimatoprosts nav pētīts pacientiem ar elpošanas sistēmas orgānu darbības traucējumiem. Lai gan pieejamā informācija par pacientiem, kuriem anamnēzē ir astma vai HOPS, ir ierobežota, pēcreģistrācijas pieredzē ir bijuši ziņojumi par astmas paasinājumiem, dispnoju vai HOPS, kā arī ziņojumi par astmu. Šādu simptomu biežums nav zināms. Pacientiem, kuriem ir HOPS, astma vai citu slimību dēļ traucēta elpošanas sistēmas orgānu darbība, šīs zāles jālieto piesardzīgi.

Sirds un asinsvadu sistēma

Bimatoprosts nav pētīts pacientiem ar sirdsdarbības blokādi, kas smagāka par pirmo pakāpi, vai nekontrolētu sastrēguma sirds mazspēju. Ir bijis ierobežots skaits brīvprātīgu ziņojumu par bradikardiju vai hipotensiju, lietojot bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienus, šķīdumu (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu). Bimifre 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, bez konservantiem) piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir nosliece uz lēnu sirdsdarbību vai zemu asinsspiedienu.

Cita informācija

Bimatoprosta 0,3 mg/ml pētījumos pacientiem ar glaukomu vai okulāru hipertensiju pierādīts, ka, lietojot vairāk nekā vienu bimatoprosta devu dienā, var mazināties acs iekšējo spiedienu pazeminošā iedarbība. Jāuzrauga intraokulārā spiediena izmaiņas pacientiem, kuri lieto bimatoprostu kopā ar citiem prostanglandīnu analogiem.

Bimatoprosts 0,3 mg/ml (bez konservantiem) nav pētīts pacientiem, kuri valkā kontaktlēcas. Pirms zāļu iepilināšanas kontaktlēcas jāizņem, un tās drīkst ievietot atpakaļ acīs 15 minūtes pēc zāļu lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Cilvēka organismā mijiedarbība nav paredzama, jo bimatoprosta sistēmiskā koncentrācija pēc bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu, šķīduma (daudzdevu zāļu formas, ar konservantu) lietošanas ir ārkārtīgi zema (zemāka par 0,2 ng/ml). Bimatoprosta biotransformāciju nodrošina jebkurš no vairākiem enzīmiem, un tā var notikt pa dažādiem ceļiem; preklīniskajos pētījumos nav novērota nekāda ietekme uz zāles metabolizējošiem aknu enzīmiem.

Klīniskajos pētījumos bimatoprosts 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, ar konservantu) lietots vienlaicīgi ar dažādiem oftalmoloģiskiem bēta blokatoriem, un mijiedarbība nav novērota.

Bimatoprosta un citu pretglaukomas līdzekļu, izņemot lokāli lietojamus bēta blokatorus, vienlaicīga lietošana glaukomas papildterapijai nav vērtēta.

Pacienti ar glaukomu vai okulāru hipertensiju var mazināties prostaglandīnu analogu (piemēram, Bimifre) intraokulāro spiedienu pazeminošā iedarbība, ja šīs zāles lieto kopā ar citiem prostaglandīnu analogiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Atbilstošu datu par bimatoprostu lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēta reproduktīvā toksicitāte, lietojot lielas, mātītei toksiskas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Bimifre nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bimatoprosts izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta bimatoprostu izdalīšanās pienā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Bimifre jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par bimatoprostu ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bimifre neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tāpat kā lietojot jebkuras acu zāles, ja iepilinojot rodas īslaicīga redzes miglošanās, pacientam pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jānogaida, līdz redze kļūst skaidra.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Trīs mēnešus ilgā klīniskajā pētījumā blakusparādības radās aptuveni 29% pacientu, kuri lietoja bimatoprostu 0,3 mg/ml vienas devas zāļu formu (bez konservantiem). Biežāk ziņotās blakusparādības bija konjunktīvas hiperēmija (lielākoties no minimālas līdz viegli izteiktai un neiekaisīgas dabas), kas radās 24% pacientu, un acu nieze, kas radās 4% pacientu. Aptuveni 0,7% pacientu bimatoprostu 0,3 mg/ml vienas devas zāļu formas (bez konservantiem) grupā šajā 3 mēnešus ilgajā pētījumā pārtrauca zāļu lietošanu blakusparādību dēļ.

Bimatoprostu 0,3 mg/ml vienas devas zāļu formas (bez konservantiem) klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas periodā ziņots par šādām blakusparādībām. Lielākā daļa blakusparādību skāra acis, un bija vieglas un nebūtiskas.

1. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai minētas ļoti biežas ($\geq 1/10$); biežas ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retākas ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); retas ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti retas ($< 1/10\ 000$) blakusparādības, kā arī blakusparādības, kuru biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	nav zināmi	paaugstinātas jutības reakcija ar acu alerģijas un alerģiskā dermatīta pazīmēm un simptomiem
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	retāk	galvassāpes
	nav zināmi	reibonis
<i>Acu traucējumi</i>	ļoti bieži	konjunktīvas hiperēmija, prostaglandīna analogu periorbitopātija

	bieži	punktveida keratīts, acu kairinājums, svešķermeņa sajūta acī, acu sausums, acu sāpes, acu nieze, skropstu augšana, plakstiņu apsārtums
	retāk	astenopija, konjunktīvas tūska, fotofobija, pastiprināta acu asarošana, varavīksnenes hiperpigmentācija, neskaidra redze, plakstiņu nieze, plakstiņu tūska
	nav zināmi	izdalījumi no acs, diskomforta sajūta acī
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	nav zināmi	hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	nav zināmi	astma, astmas paasinājums, HOPS paasinājums un dispnoja
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	bieži	ādas hiperpigmentācija (periokulāra)
	retāk	patoloģiska matiņu augšana
	nav zināmi	ādas krāsas maiņa (periokulāra)

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP)

Prostaglandīna analogi, tostarp Bimifre, var radīt periorbitālas lipodistrofiskas izmaiņas, kas var izraisīt plakstiņu rievās padziļināšanos, ptozi, enoftalmu, plakstiņu retrāciju, dermatohalāzes involūciju un apakšējās sklēras redzamību. Izmaiņas parasti ir vieglas, var rasties jau vienu mēnesi pēc ārstēšanas ar Bimifre 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 hipertriozi. 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 mēnešus ilgas ārstēšanas ar bimatoprostu 0,1 mg/ml acu pilienu šķīdumu varavīksnenes hiperpigmentācijas biežums bija 0,5 %. Pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas ar bimatoprostu 0,3 mg/ml acu pilienu šķīdumu (ar konservantu) šīs parādības biežums bija 1,5 % (skatīt 4.8. apakšpunkta 2. tabulu), un tas nepalielinājās pēc 3 gadus ilgas ārstēšanas.

Klīniskajos pētījumos bimatoprosts 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, ar konservantu) lietots vairāk nekā 1800 pacientiem. Apkopojot datus no III fāzes pētījumiem par bimatoprostu 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu) monoterapijā un papildinošajā terapijā, biežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības bija šādas:

- skropstu augšana, kuras sastopamība pirmajā gadā bija līdz 45%, bet pēc 2 gadiem jaunu ziņojumu sastopamība bija samazinājusies līdz 7% un pēc 3 gadiem - līdz 2%;
- konjunktīvas hiperēmija (lielākoties no nelielas līdz viegli izteiktai un, domājams, neiekaisīgas dabas), kuras sastopamība pirmajā gadā bija līdz 44%, bet pēc 2 gadiem jaunu ziņojumu sastopamība bija samazinājusies līdz 13% un pēc 3 gadiem - līdz 12%;
- acu nieze līdz 14% pacientu pirmajā gadā, bet pēc 2 gadiem jaunu ziņojumu sastopamībai samazinoties līdz 3% un pēc 3 gadiem - līdz 0%.

Pirmā gada laikā ārstēšana blakusparādību dēļ tika pārtraukta mazāk nekā 9% pacientu, un pēc 2 un 3 gadiem ārstēšana bija pārtraukta vēl pa 3 % pacientu.

2. tabulā minētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas 12 mēnešus ilgā klīniskajā pētījumā ar bimatoprostu 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu), bet par kurām ziņots biežāk, nekā lietojot bimatoprostu 0,3 mg/ml (vienas devas zāļu formu, bez konservantiem). Lielākā daļa blakusparādību skāra acis un bija vieglas līdz vidēji smagas un nebūtiskas.

2. tabula.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	bieži	galvassāpes
<i>Acu bojājumi</i>	ļoti bieži	acu nieze, skropstu augšana
	bieži	astenopija, konjunktīvas tūska, fotofobija, asarošana, pastiprināta varavīksnenes pigmentācija; neskaidra redze
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	bieži	plakstiņu nieze

Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas, lietojot bimatoprostu 0,3 mg/ml (vienas devas bez konservantiem) zāļu formas veidā, 3. tabulā minētas papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot bimatoprostu 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu). Lielākā daļa blakusparādību skāra acis un bija vieglas līdz vidēji smagas un nebūtiskas.

3. tabula.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	retāk	reibonis
<i>Acu traucējumi</i>	bieži	radzenes erozija, dedzinoša sajūta acīs, alerģisks konjunktivīts, blefarīts, redzes asuma samazināšanās, izdalījumi no acīm, redzes traucējumi, tumšākas skropstu krāsas rašanās
	retāk	tīklenes asiņošana, uveīts, cistoīda makulas tūska, irīts, befarospazma, plakstiņu ievilkšanās
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	bieži	hipertensija
<i>Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi</i>	retāk	slikta dūša
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	nav zināmi	periorbitāla eritēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	retāk	astēnija
<i>Izmeklējumi</i>	bieži	aknu funkcionālo rādītāju novirzes

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot fosfātus saturošus acu pilienus
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, Rīga, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Informācija par pārdozēšanu cilvēkiem nav pieejama; pēc lietošanas acīs pārdozēšana ir maz ticama.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ja bimatoprostā 0,3 mg/ml acu pilienus, šķīdumu, nejauši norij, var būt noderīga šāda informācija: divas nedēļas ilgos pētījumos ar žurkām un pelēm perorālas devas līdz 100 mg/kg dienā nebija toksiskas. Izsakot kā mg/m², šāda deva ir vismaz 70 reizi lielāka par nejauši uzņemamu devu ar vienu bimatoprostā 0,3 mg/ml acu pilieniem, šķīduma, pudelīti bērnam, kura ķermeņa masa ir 10 kg.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, prostaglandīnu analogi, ATĶ kods: S01EE03.

Darbības mehānisms

Bimatoprostā darbības mehānisms intraokulārā spiediena pazemināšanai cilvēka organismā ir acs šķidrums izplūšanas palielināšana caur trabekulāro tīklu un uveosklerālās izplūdes veicināšana. Intraokulārā spiediena pazemināšanās sākas aptuveni 4 stundas pēc pirmās lietošanas reizes, un maksimālo efektu panāk aptuveni 8 līdz 12 stundu laikā. Efekts saglabājas vismaz 24 stundas.

Bimatoprosts ir spēcīgs līdzeklis acs iekšējā spiediena pazemināšanai. Tas ir sintētisks prostamīds, strukturāli līdzīgs prostaglandīnam F_{2α} (PGF_{2α}), kas nedarbojas ne ar vienu no zināmo prostaglandīna receptoru starpniecību. Bimatoprosts selektīvi imitē jaunatklāto biosintezēto vielu prostamīdu efektus. Tomēr prostamīdu receptora struktūra vēl nav identificēta.

Klīniskā efektivitāte

12 nedēļas ilgā (dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu) klīniskajā pētījumā salīdzināja bimatoprostā 0,3 mg/ml (vienas devas zāļu formas bez konservantiem) un bimatoprostā 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu formas, ar konservantu) efektivitāti un drošumu. Vērtējot slīktākās acs IOS izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli pacientiem ar glaukomu vai okulāru hipertensiju, ar bimatoprostā 0,3 mg/ml (vienas devas bez konservantiem zāļu formu) tika panākts vismaz līdzvērtīgs IOS pazeminošais efekts kā ar bimatoprostu 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu). Lietojot bimatoprostā 0,3 mg/ml (vienas devas zāļu formu bez konservantiem), vidēji līdzīgu IOS pazeminošo efektivitāti kā ar bimatoprostu 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu) novēroja arī katrā apsekošanas laika punktā 2., 6. un 12. nedēļā.

12 mēnešus ilgas bimatoprostā 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, ar konservantu), ko salīdzināja ar timolola terapiju, terapijas laikā pieaugušajiem vidējās intraokulārā spiediena izmaiņas rīta mērījumā (08:00) salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija no -7,9 līdz -8,8 mmHg. Diennakts vidējās IOS vērtības 12 mēnešus ilgajā pētījuma periodā atšķīrās ne vairāk kā par 1,3 mmHg dienas laikā, un tās nevienā gadījumā nebija lielākas par 18,0 mmHg.

6 mēnešus ilgā klīniskajā pētījumā ar bimatoprostu 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu formu, ar konservantu), ko salīdzināja ar latanoprostu, ar bimatoprostu tika panākts statistiski nozīmīgi labāks vidējā IOS pazeminājums rīta mērījumā (par -7,6 līdz -8,2 mmHg, lietojot bimatoprostu, un par -6,0 līdz -7,2 mmHg, lietojot latanoprostu), ko novēroja visās vizītēs pētījuma laikā. Konjunktīvas hiperēmiju, skropstu augšanu un acu niezi statistiski nozīmīgi biežāk novēroja ar bimatoprostu nekā ar

latanoprostu, tomēr tādu gadījumu skaits, kad nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta ārstēšana, statistiski ticami neatšķīrās.

Salīdzinot ar ārstēšanu tikai ar bēta blokatoriem, papildinošā terapija ar bēta blokatoriem un bimatoprostu 0,3 mg/ml (daudzdevu zāļu forma, ar konservantu) ļāva panākt par -6,5 līdz -8,1 mmHg zemāku vidējo intraokulāro spiedienu no rīta (08:00).

Pieejama ierobežota pieredze ar pacientiem, kuriem ir atvērta kakta glaukoma ar pseidoafakiju, vai pigmentāra glaukoma, kā arī hroniska slēgta kakta glaukoma ar stabilu iridotomiju. Klīniskajos pētījumos nav novērota klīniski nozīmīga ietekme uz sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu.

Pediātriskā populācija

Bimatoprosta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Bimatoprosts labi penetrē cilvēka radzenē un sklēras sieniņā *in vitro*. Pēc lietošanas acī pieaugušajiem bimatoprosta sistēmiskā ekspozīcija ir ļoti zema, un laika gaitā nav vērojama uzkrāšanās. Pēc viena bimatoprosta 0,3 mg/ml piliena lietošanas abās acīs reizi dienā divu nedēļu garumā maksimālā koncentrācija asinīs tika sasniegta 10 minūšu laikā pēc zāļu lietošanas, bet 1,5 stundas laikā pēc zāļu lietošanas tā pazeminājās zem noteikšanas robežvērtības (0,025 ng/ml). Vidējās C_{max} un $AUC_{0-24 h}$ vērtības 7. un 14. dienā bija līdzīgas, proti, aptuveni 0,08 ng/ml un 0,09 ng·hr/ml, un tas liecina, ka pirmajā nedēļā, kad šīs zāles lieto acīs, tiek panākta stabila bimatoprosta koncentrācija.

Izkliede

Bimatoprosts mēreni izkļiedējas organisma audos, un sistēmiskais izkļiedes tilpums līdzsvara fāzē cilvēka organismā bija 0,67 l/kg. Cilvēka asinīs bimatoprosts atrodas galvenokārt plazmā. Bimatoprosta vidējā saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 88%.

Biotransformācija

Nonākot sistēmiskā cirkulācijā pēc lietošanas acīs, bimatoprosts ir galvenais asinīs cirkulējošais savienojums. Pēc tam notiek bimatoprosta oksidācija, N-deetilēšana un glikuronizācija, veidojoties dažādiem metabolītiem.

Eliminācija

Bimatoprosts tiek eliminēts galvenokārt caur nierēm: līdz pat 67% no veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem intravenozi ievadītas devas tika izvadīta ar urīnu, bet atlikušie 25% no devas tika izvadīti ar fecēm. Pēc intravenozas ievadīšanas noteiktais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 45 minūtes; kopējais asins klīrenss bija 1,5 l/h/kg.

Raksturlielumi gados vecākiem pacientiem

Pēc bimatoprosta 0,3 mg/ml lietošanas divreiz dienā vidējā $AUC_{0-24 h}$ vērtība gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus veciem vai vecākiem cilvēkiem) bija 0,0634 ng·h/ml, un tā ir ievērojami augstāka nekā jauniem, veseliem pieaugušajiem - 0,0218 ng·h/ml. Tomēr šī atrade nav klīniski nozīmīga, jo sistēmiskā iedarbība pēc lietošanas acīs gan gados vecākiem, gan jaunākiem cilvēkiem ir ļoti neliela. Laika gaitā nebija vērojama bimatoprosta uzkrāšanās asinīs, un drošuma profils gados vecākiem un jauniem pacientiem bija līdzīgs.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Efektus preklīniskajos pētījumos novēroja tikai tad, ja iedarbība ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkiem, un tas liecina, ka to nozīmīgums attiecībā uz klīnisku lietošanu ir minimāls.

Pērtiķiem, kuriem 1 gada garumā katru dienu lietoja bimatoprostu acīs, izmantojot koncentrāciju $\geq 0,3$ mg/ml, bija pastiprināta varavīksnenes pigmentācija un atgriezeniski ar zāļu lietošanu saistīti

periokulāri efekti, kas raksturojās ar izteiktu augšējās un/vai apakšējās rievas izvirzīšanos un palpebrālās spraugas paplašināšanos. Šķiet, ka pastiprinātu varavīksnenes pigmentāciju izraisa pastiprināta melanīna veidošanās stimulēšana melanocītos, bet ne melanocītu skaita palielināšanās. Funkcionālas vai mikroskopiskas ar periokulārajiem efektiem saistītas izmaiņas nenovēroja, un periokulāro izmaiņu rašanās mehānisms nav zināms.

Bimatoprosts nebija mutagēns vai kancerogēns virknē *in vitro* un *in vivo* pētījumos.

Bimatoprosts neietekmēja žurku fertilitāti, lietojot devas līdz 0,6 mg/kg dienā (kas vismaz 103 reizes pārsniedz paredzamo iedarbību cilvēkiem). Embriofetālās attīstības pētījumos pelēm un žurkām, lietojot devas, kas bija attiecīgi vismaz 860 vai 1700 reižu lielākas par cilvēkiem lietotajām devām, novēroja spontānos abortus, bet ne ietekmi uz attīstību. Šādu devu lietošanas rezultātā tika panākta sistēmiskā iedarbība, kas vismaz 33 vai 97 reizes pārsniedz paredzamo iedarbību cilvēkam. Peri-/postnatālajos pētījumos ar žurkām toksicitāte grūsnas māītes organismā, lietojot $\geq 0,3$ mg/kg dienā (vismaz 41 reizi pārsniedzot paredzamo iedarbību cilvēkam), izraisīja samazinātu grūsnības laiku, augļa bojāeju un samazinātu mazuļu dzīvsvāru. Pēcnācēju neiroloģiskās un uzvedības funkcijas netika ietekmētas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāta dodekahidrāts
Citronskābes monohidrāts
Nātrija hlorīds
Sālsskābe, atšķaidīta
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.
Izmest 90 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas reizes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pierādīts, ka lietošanas laikā 25 ± 2 °C temperatūrā zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas 90 dienas. No mikrobioloģijas viedokļa zāles pēc atvēršanas drīkst uzglabāt maksimāli 90 dienas temperatūrā līdz 25 °C. Par citādu uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumu veido balta ZBPE pudelīte (5 ml) ar daudzdevu ABPE aplikatoru ar pilinātāju, kas aizkavē satura piesārņošanu, pateicoties silikona vārstu sistēmai un pudelītē atpakaļ ieplūstošā gaisa filtrēšanai, kā arī ABPE skrūvējams vāciņš ar nodrošinājumu līdz pirmajai atvēršanai un kartona kastīte.

Katrā pudelītē ir 3 ml šķīduma (ne mazāk kā 80 pilieni).

1 x 5 ml pudelīte.
3 x 5 ml pudelīte.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši nosacījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19, Pelplińska Str.
83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

17-0092

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 15. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 28. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023