**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bimican 0,3 mg/ml acu pilieni, šķīdums

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katrs ml šķīduma satur 0,3 mg bimatoprosta (*bimatoprostum*).

Katrs piliens šķīduma satur 9 μg bimatoprosta (*bimatoprostum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: benzalkonija hlorīds, fosfāti.

Katrs ml šķīduma satur 0,05 mg benzalkonija hlorīda.

Katrs ml šķīduma satur 0,96 mg fosfātu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Acu pilieni, šķīdums.

Dzidrs, bezkrāsains sterils šķīdums praktiski bez daļiņām.

pH 6,5–7,5; osmolalitāte 280–340 mOsm/kg.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Paaugstināta intraokulārā spiediena pazemināšana hroniskas atvērta kakta glaukomas un okulāras hipertensijas gadījumā pieaugušajiem (monoterapijas veidā vai papildus ārstēšanai ar bēta blokatoriem).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Ieteicamā deva ir viens piliens skartajā(-ās) acī(-īs) vienu reizi dienā vakarā. Devu nedrīkst lietot vairāk nekā vienu reizi dienā, jo biežāka lietošana var vājināt acs iekšējo spiedienu pazeminošo iedarbību.

*Pediatriskā populācija*

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

Pacienti ar aknu un nieru darbības traucējumiem

Bimican lietošana pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi vai vidēji un smagi aknu darbības traucējumi, nav pētīta, tādēļ šādiem pacientiem šīs zāles jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir viegla aknu slimība vai pirms zāļu lietošanas sākšanas bija alanīnaminotransferāzes (ALAT), aspartātaminotransferāzes (ASAT) un/vai bilirubīna līmeņa novirzes, bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīduma lietošana ilgāk par 24 mēnešiem neizraisīja nevēlamu ietekmi uz aknu darbību.

Lietošanas veids

Lietošanai acīs.

Ja tiek lietoti vairāki lokālai lietošanai paredzētie oftalmoloģiskie līdzekļi, katrs no tiem jālieto ar vismaz piecu minūšu starplaiku.

**4.3. Kontrindikācijas**

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

Bimican 0,3 mg/ml ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir bijušas, iespējams, benzalkonija hlorīda izraisītas nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc preparāta lietošana.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Acis

Pirms tiek uzsākta ārstēšana, pacienti jāinformē, ka ir iespējama prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP) un acs varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanās, jo šīs parādības novērotas ārstēšanās ar bimatoprostu 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).

Retākos gadījumos (≥ 1/1000 līdz < 1/100) pēc ārstēšanas ar bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilieniem ir ziņots par cistisku makulas tūsku. Tādēļ Bimican jālieto piesardzīgi pacientiem ar diagnosticētiem makulas tūskas riska faktoriem (piemēram, afakijas pacientiem, pseidofakijas pacientiem ar mugurējās lēcas kapsulas plīsumu).

Retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīduma lietošanas laikā novērotu agrāk bijušu radzenes infiltrāciju vai acs infekciju reaktivāciju. Bimican piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir nozīmīgas vīrusu (*herpes simplex*) acu infekcijas vai uveīts/irīts.

Bimatoprosta lietošana nav pētīta pacientiem ar iekaisīgām acu patoloģijām, neovaskulāru, iekaisīgu, slēgta kakta, pārmantotu vai šaurā leņķa glaukomu.

Āda

Vietās, kur bimatoprosta šķīdums atkārtoti nonāk saskarē ar ādas virsmu, ir iespējama apmatojuma augšana. Tādēļ ir svarīgi lietot Bimican saskaņā ar norādījumiem un neļaut tam notecēt uz vaigiem vai citām ādas zonām.

Elpošanas sistēma

Bimatoprosta lietošana nav pētīta pacientiem ar elpceļu funkcijas traucējumiem.

Lai gan ir pieejama ierobežota informācija par pacientiem, kam anamnēzē ir astma vai HOPS, ir ziņots par astmas, elpas trūkuma un HOPS saasināšanos, turklāt pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par astmu. Šo simptomu sastopamība nav zināma. Pacienti, kam ir citu patoloģiju izraisīta HOPS, astma vai elpošanas traucējumi, jāārstē piesardzīgi.

Sirds-asinsvadu sistēma

Bimatoprosta lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem sirds blokāde ir smagāka par 1. pakāpi, kā arī pacientiem ar nekontrolētu sastrēguma sirds mazspēju. Saņemts ierobežots skaits spontāno ziņojumu par bradikardiju vai hipotoniju pēc ārstēšanās ar bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīdumu. Pacientiem ar noslieci uz lēnu sirdsdarbību vai zemu asinsspiedienu Bimican jālieto piesardzīgi.

Cita informācija

Pētījumos par bimatoprosta 0,3 mg/ml šķīduma lietošanu pacientiem ar glaukomu vai acu hipertensiju ir novērots, ka tad, ja tiek lietota vairāk nekā viena bimatoprosta deva dienā, var vājināties acs iekšēja spiediena pazeminošā iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti, kuri Bimican lieto vienlaicīgi ar citiem prostaglandīnu analogiem, jākontrolē attiecībā uz intraokulārā spiediena pārmaiņām.

*Konservanti*

Bimican 0,3 mg/ml satur benzalkonija hlorīdu, ko parasti izmanto kā konservantu oftalmoloģiskās zālēs.Ziņots, ka benzalkonija hlorīds var izraisīt acu kairinājumu, sausās acs simptomus un var ietekmēt asaru slāni un radzenes virsmu. Jālieto piesardzīgi pacientiem ar sausās acs sindromu un pacientiem, kuru radzene var būt bojāta.Ilgstoši lietojot, pacienti jānovēro.

*Kontaktlēcu lietošana*

Mīkstās kontaktlēcas var absorbēt benzalkonija hlorīdu, un tas var mainīt kontaktlēcu krāsu. Pirms šo zāļu lietošanas pacientam jāizņem kontaktlēcas, un tās jāievieto atpakaļ pēc 15 minūtēm.

Saņemti ziņojumi par bakteriālu keratītu, kas saistīts ar vairākas devas saturošu oftalmoloģisko zāļu iepakojumu izmantošanu. Šādus iepakojumus vairumā gadījumu ir nejauši piesārņojuši pacienti, kuriem ir bijušas oftalmoloģiskas blakusslimības. Augstāks bakteriāla keratīta attīstības risks ir pacientiem ar acu epitēlija virsmas plīsumiem.

Pacienti jāinstruē izvairīties no dozatora pilinātāja uzgaļa saskares ar aci vai apkārtējiem audiem, lai nepieļautu acs traumu vai šķīduma piesārņošanu.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Cilvēka organismā mijiedarbība nav paredzama, jo pēc bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīduma lietošanas aktīvās vielas sistēmiskā koncentrācija ir ārkārtīgi maza (< 0,2 ng/ml). Ar bimatoprosta biotransformāciju ir saistīti daudzi dažādi enzīmi un metabolisma ceļi, tomēr neklīniskajos pētījumos nav novērota ietekme uz enzīmiem, kuri aknās nodrošina aktīvās vielas metabolismu.

Klīniskajos pētījumos bimatoprostu lietoja kopā ar daudziem dažādiem oftalmoloģiskajiem bēta blokatoriem, tomēr mijiedarbības pazīmes netika novērotas.

Bimican un pretglaukomas līdzekļu (izņemot lokāli lietojamo bēta blokatoru) vienlaicīga lietošana glaukomas papildterapijā nav vērtēta.

Pacientiem, kuriem ir glaukoma vai acu hipertensija, pēc zāļu lietošanas kopā ar citiem prostaglandīnu analogiem var vājināties šo zāļu (piemēram, bimatoprosta) acs iekšējā spiediena pazeminošā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Dati par bimatoprosta lietošanu grūtniecēm nav pietiekami. Pētījumos ar dzīvniekiem pēc lielu, mātītēm toksisku devu lietošanas ir novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā Bimican drīkst lietot tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bimatoprosts izdalās cilvēka mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka bimatoprosts izdalās mātes pienā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Bimican, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par bimatoprosta ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Bimican nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tāpat kā pēc jebkuru oftalmoloģisku zāļu lietošanas pacientam rodas pārejoša neskaidra redze, viņam pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai darba ar mehānismiem jānogaida, līdz atjaunojas redzes asums.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 1800 pacientu ir ārstēti ar bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīdumu. Apvienojot bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīduma monoterapijas un papildu terapijas III fāzes pētījumu datus, biežāk ziņotās ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības ir skropstu augšana pat par 45 % pirmajā gadā (otrajā un trešajā gadā jaunu ziņojumu sastopamība samazinās attiecīgi līdz 7 % un 2 %), konjunktīvas hiperēmija (galvenokārt viegla un, šķiet, neiekaisīga) līdz 44 % gadījumu pirmajā gadā (otrajā un trešajā gadā jaunu ziņojumu sastopamība samazinājās attiecīgi līdz 13 % un 12 %) un acu nieze līdz 14 % pacientu pirmajā gadā (otrajā un trešajā gadā jaunu ziņojumu sastopamība samazinājās attiecīgi līdz 3 % un 0 %). Pirmajā gadā jebkuras nevēlamas blakusparādības dēļ ārstēšanos pārtrauca mazāk nekā 9 % pacientu, bet otrajā un trešajā gadā nevēlamu blakusparādību dēļ ārstēšanos pārtrauca vēl 3 % pacientu katrā gadā.

Bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīduma klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir novērotas tālāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Vairumā gadījumu tika novērotas ar acīm saistītas blakusparādības, kas bija vieglas vai vidēji smagas (netika novērota neviena smaga blakusparādība):

ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz <1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) sastopamās nevēlamās blakusparādības ir aprakstītas 1. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **Nevēlamās blakusparādības** |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | nav zināmi | paaugstinātas jutības reakcija, tostarp acs alerģijas un alerģiska dermatīta pazīmes un simptomi |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | bieži | galvassāpes |
| retāk | reibonis |
| *Acu bojājumi* | ļoti bieži | konjunktīvas hiperēmija, acu nieze, skropstu augšana, prostaglandīna analoga periorbitopātija |
| bieži | virspusējs punktveida keratīts, radzenes erozija, dedzināšanas sajūta acī, acs kairinājums, alerģisks konjunktivīts, blefarīts, redzes asuma samazināšanās, astenopija, konjunktīvas tūska, svešķermeņa sajūta acī, acu sausums, sāpes acīs, fotofobija, asarošana, izdalījumi no acīm, redzes traucējumi, neskaidra redze, varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanās, tumšākas skropstas, plakstiņu eritēma, plakstiņu nieze |
| retāk | tīklenes asiņošana, uveīts, cistiska makulas tūska, irīts, blefarospazmas, plakstiņu retrakcija, periorbitāla eritēma, plakstiņu tūska |
| nav zināmi | diskomforta sajūta acī |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | bieži | hipertensija |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | nav zināmi | astma, astmas paasināšanās, HOPS paasināšanās un aizdusa |
| *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi* | retāk | slikta dūša |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | bieži | periokulāra ādas pigmentācija |
| retāk | hirsūtisms |
| nav zināmi | ādas krāsas maiņa (periokulāra) |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | retāk | astēnija |
| *Izmeklējumi* | bieži | novirzes aknu funkciju testā |

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP)

Prostaglandīna analogi, tostarp Bimican, var radīt periorbitālas lipodistrofiskas izmaiņas, kas var izraisīt plakstiņu rievas padziļināšanos, ptozi, enoftalmu, plakstiņu retrakciju, dermatohalāzes involūciju un apakšējās sklēras redzamību. Izmaiņas parasti ir vieglas, var rasties jau vienu mēnesi pēc ārstēšanas ar Bimican 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 nēvusus, ne vasarraibumus. Pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas ar bimatoprosta 0,1 mg/ml acu pilienu šķīdumu varavīksnenes hiperpigmentācijas biežums bija 0,5 %. Pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas ar bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīdumu šīs parādības biežums bija 1,5 %, un tas nepalielinājās pēc 3 gadus ilgas ārstēšanas.

Pēc fosfātus saturošu acu pilienu lietošanas aprakstītās nevēlamās blakusparādības

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 ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumi nav ziņoti, turklāt ir maz ticams, ka pēc zāļu lietošanas acīs ir iespējama pārdozēšana.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ja bimatoprosta šķīdums nejauši ir norīts, var noderēt šāda informācija - divas nedēļas ilgā pētījumā ar pelēm un žurkām iekšķīgi lietotas devas līdz 100 mg/kg/dienā neizraisīja nekādu toksisku iedarbību. Šī deva, kas izteikta kā mg/m2, ir vismaz 70 reizes lielāka par devu, ko saņemtu 10 kg smags bērns, ja nejauši izdzertu vienu bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīduma pudelīti.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie prostaglandīnu analogi, ATĶ kods: S01EE03

Darbības mehānisms

Darbības mehānisms, ar kura palīdzību bimatoprosts cilvēkam pazemina acs iekšējo spiedienu, ir saistīts ar pastiprinātu acs šķidruma izplūdi pa trabekulāro tīklu un intensīvāku uveosklerālo atteci. Intraokulārā spiediena pazemināšanās sākas aptuveni četras stundas pēc zāļu pirmās lietošanas, un maksimālais efekts tiek sasniegts aptuveni 8–12 stundu laikā. Zāļu iedarbība turpinās vismaz 24 stundu garumā.

Bimatoprosts ir spēcīgs acs iekšējo spiedienu pazeminošs līdzeklis. Tas ir sintētisks prostamīds, kura ķīmiskā struktūra ir līdzīga prostaglandīnam F2α (PGF2α) un kura iedarbību nepastarpina neviens no zināmajiem prostaglandīnu receptoriem. Bimatoprosts pēc iedarbības ir selektīvi līdzīgs nesen atklātajām biosintētiskajām vielām, kas tiek sauktas par prostamīdiem. Tomēr prostamīdu receptoru struktūra vēl nav identificēta.

Salīdzinājumā ar timololu 12 mēnešus ilgas monoterapijas veidā lietots bimatoprosta 0,3 mg/ml šķīdums pieaugušajiem par 7,9–8,8 mmHg pazemināja sākotnējo rīta (plkst. 08:00) acs iekšējo spiedienu. Jebkuras vizītes laikā diennakts vidējais acs iekšējais spiediens, kas tika mērīts 12 mēnešu pētījuma periodā, neizmainījās vairāk kā 1,3 mmHg un nekad nebija augstāks par 18,0 mmHg.

Sešus mēnešus ilgā klīniskā pētījumā, kura laikā bimatoprosta 0,3 mg/ml šķīdums tika salīdzināts ar latanoprostu, visa pētījuma garumā visās vizītēs tika konstatēts statistiski ticams samazinājums no rīta mērītā vidējā acs iekšējā spiediena mērījumos (par 7,6–8,2 mmHg, lietojot bimatoprostu, salīdzinājumā ar 6,0–7,2 mm/Hg, lietojot latanoprostu). Lietojot bimatoprostu salīdzinājumā ar latanoprosta lietošanu, statistiski biežāk parādījās tādas blakusparādības kā konjunktīvas hiperēmija, skropstu augšana un acs nieze. Tomēr ar blakusparādībām saistītas ārstēšanas pārtraukšanas rādītāji bija zemi, un statistiski ticamu atšķirību nebija.

Salīdzinājumā ar bēta blokatoru lietošanu monoterapijas veidā bimatoprosta lietošana papildus bēta blokatoriem vidējo rīta (plkst. 08:00) acs iekšējo spiedienu pazemināja par 6,5–8,1 mmHg.

Pieredze par lietošanu pacientiem ar atvērta kakta, pseidoeksfoliatīvu un pigmentētu glaukomu, kā arī pacientiem ar hronisku slēgta kakta glaukomu, kuriem veikta iridotomija, ir ierobežota.

Klīniskajos pētījumos nav novērota klīniski nozīmīga ietekme uz sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu.

Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Bimatoprosts *in vitro* labi uzsūcas cilvēka radzenē un sklēras audos. Pēc bimatoprosta lietošanas acīs pieaugušajiem bimatoprosta sistēmiskās iedarbība ir ļoti zema un uzkrāšanās organismā laika gaitā netiek novērota. Pēc divas nedēļas ilgas bimatoprosta 0,3 mg/ml šķīduma lietošanas pa vienam pilienam abās acīs vienu reizi dienā aktīvās vielas maksimālā koncentrācija asinīs tika novērota 10 minūšu laikā pēc devas lietošanas un 1,5 stundu laikā pazeminājās līdz līmenim, kas zemāks par nosakāmo robežkoncentrāciju (0,025 ng/ml). Vidējās Cmax un AUC0-24h vērtības 7. un 14. dienā bija līdzīgas (attiecīgi aptuveni 0,08 ng/ml un 0,09 ng•h/ml), un tas norāda, ka bimatoprosta līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pirmajā nedēļā pēc tam, kad sākta zāļu lietošana acīs.

Izkliede

Bimatoprosts vidēji izkliedējas organisma audos, un cilvēka organismā sistēmiskais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 0,67 l/kg. Cilvēka asinīs bimatoprosts galvenokārt ir plazmā. Ar plazmas proteīniem saistās 88 % bimatoprosta.

Biotransformācija

Bimatoprosts pēc intraokulāras lietošanas, sasniedzot sistēmisku cirkulāciju, asinsritē atrodas galvenokārt neizmainītā veidā. Pēc tam bimatoprosts tiek oksidēts, N-deetilēts un glikuronidēts, veidojot daudz dažādu metabolītu.

Eliminācija

Bimatoprosts galvenokārt eliminējas caur nierēm – pēc intravenozas ievadīšanas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem līdz 67 % devas eliminējās caur nierēm, bet 25 % devas ekskrēcija notika kopā ar izkārnījumiem. Pēc intravenozas ievadīšanas noteiktais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 45 minūtes, un kopējais asins klīrenss bija 1,5 l/h/kg.

Īpatnības gados vecāku pacientu organismā

Pēc bimatoprosta 0,3 mg/ml šķīduma lietošanas divas reizes dienā gados vecākiem (vismaz 65 gadus veciem) pacientiem novērotā AUC0-24h vērtība (0,0634 ng•h/ml) bija ievērojami lielāka nekā gados jauniem veseliem pieaugušajiem (0,0218 ng•h/ml). Tomēr tam nav klīniskas nozīmes, jo gan gados vecākām, gan gados jaunām pētāmām personām novērotā sistēmiskā iedarbība pēc zāļu lietošanas acīs bija ļoti maza. Bimatoprosts laika gaitā asinīs neuzkrājās, un tā drošuma profils gados vecākiem un gados jauniem pacientiem ir līdzīgas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Pērtiķiem, kuriem viena gada garumā katru dienu acīs ievadīja ≥ 0,3 mg/ml bimatoprosta šķīdumu, pastiprinājās varavīksnenes pigmentācija un periokulāri tika novērotas pārejošas, no devas atkarīgas parādības, kas raksturīgas ar izteiktu augšējo un/vai apakšējo rievu un plakstiņu fisūras paplašināšanos. Varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanos izraisa melanīna sintēzes stimulācija melanocītos, nevis melanocītu skaita palielināšanās. Ar periokulāru iedarbību saistītas funkciju vai mikroskopiski konstatētas pārmaiņas nav novērotas, un darbības mehānisms, kas izraisa periokulāras pārmaiņas, nav zināms.

Bimatoprosts nebija mutagēns vai kancerogēns daudzos *in vitro* un *in vivo* testu sērijās.

Bimatoprosts nesamazina žurku fertilitāti devās līdz 0,6 mg/kg/dienā (vismaz 103 reizes lielāka iedarbība nekā cilvēkam paredzētā iedarbība).. Embrija un augļa attīstības pētījumos ar pelēm un žurkām, kas saņēma devas, kas bija attiecīgi 860 un 1700 reižu lielākas par cilvēkiem paredzētajām devām, tika novērota embrija vai augļa bojāeja, bet ne attīstības traucējumi. Šīs devas izraisīja sistēmiskās iedarbības intensitāti, kas bija vismaz 33 vai 97 reizes lielāka nekā cilvēka organismā paredzamā iedarbības intensitāte. Pētījumos par žurku perinatālo un postnatālo attīstību ≥ 0,3 mg/kg lielu dienas devu (šādas devas ir vismaz 41 reizi lielākas par cilvēkam paredzētajām devām) toksiskā iedarbība uz mātītes organismu izraisīja grūsnības paildzināšanos, augļa bojāeju un mazuļu ķermeņa masas samazināšanos. Pēcnācēju nervu sistēmas darbības un uzvedības pārmaiņas netika novērotas.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hidrogēnfosfāta 12-hidrāts

Citronskābes monohidrāts

Nātrija hlorīds

Benzalkonija hlorīds

Sālsskābe un/vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

Attīrīts ūdens

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Četras nedēļas pēc iepakojuma pirmās atvēršanas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Balta, necaurspīdīga, zema blīvuma polietilēna pudelīte ar baltu, necaurspīdīgu, zema blīvuma polietilēna pilinātāju un baltu, necaurspīdīgu, augsta blīvuma polietilēna skrūvējamu vāciņu, kura bojājums liecina par atvēršanu. Vienā pudelītē ir 3 ml šķīduma.

Kartona kastītē viena, trīs vai sešas pudelītes.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

19, Pelplińska Str.

83-200 Starogard Gdański

Polija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

14-0001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 20.01.2014

Pārreģistrācijas datums: 26.06.2018

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

02/2022