ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml acu pilieni, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 0,1 mg bimatoprosta (*Bimatoprostum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

1 ml šķīduma satur 0,2 mg benzalkonija hlorīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas nesatur redzamas daļiņas.

Šķīduma pH ir 6,8 – 7,8 un osmolalitāte ir 270–310 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paaugstināta intraokulārā spiediena pazemināšanai 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 acī (acīs) vienu reizi dienā, lietojot vakarā. Devu nedrīkst lietot vairāk nekā vienu reizi dienā, jo biežāka lietošana var pavājināt acs iekšējo spiedienu pazeminošo iedarbību.

Pediatriskā populācija
Bimatoprost Accord drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Pacienti ar aknu un nieru darbības traucējumiem
Bimatoprost Accord lietošana pacientiem ar nieru darbības vai vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, nav pētīta, tādēļ šiem 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

Ja tiek lietoti vairāki lokālai lietošanai paredzētie oftalmoloģiskie līdzekļi, katras zāles jālieto ar vismaz piecu minūšu starplaiku.

4.3. Kontrindikācijas

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

Bimatoprost Accord lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuriem ir bijušas aizdomas par iepriekšēju nelabvēlīgu reakciju pret benzalkonija hlorīdu, kas izraisījusi ārstēšanas pārtraukšanu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acis
Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti jāinformē par prostaglandīna analoga periorbitopātijas (PAP) un pastiprinātas varavīksnenes pigmentācijas iespējamību, jo bimatoprosta lietošanas laikā ir novērotas šādas parādības. Dažas no šīm pārmaiņām var būt paliekošas un var izraisīt redzes lauka traucējumus un gadījumā, ja tiek ārstēta tikai viena acs, acis var izskatīties atšķirīgi (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 Bimatoprost Accord 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. Tāpēc Bimatoprost Accord piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir nozīmīgas vīrusu (*herpes simplex*) acu infekcijas vai uveīts/irīts.

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

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

Elpošanas sistēma
Bimatoprost Accord lietošana nav pētīta pacientiem ar elpceļu funkcijas traucējumiem. Lai gan pieejamā informācija par pacientiem, kuriem slimības vēsturē ir astma vai HOPS, ir ierobežota, ir saņemti ziņojumi par astmas paasināšanos, aizdusu un HOPS, bet pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par astmu. Šo simptomu sastopamības biežums nav zināms. Ārstējot pacientus ar HOPS, astmu vai citu slimību izraisītiem elpošanas funkciju traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Sirds - asinsvadu sistēma
Bimatoprost Accord 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 pilieniem, šķīdumu. Pacientiem ar noslieci uz lēnu sirdsdarbību vai zemu asinsspiedienu Bimatoprost Accord jālieto piesardzīgi.

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

Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml acu pilienu šķīdums satur konservantu benzalkonija hlorīdu (200 ppm), kas var iesūkties mīkstajās kontaktlēcās. Benzalkonija hlorīda klātbūtne var izraisīt acu kairinājumu un mīksto kontaktlēcu krāsas pārmaiņas. Pirms zāļu lietošanas kontaktlēcas ir jāizņem, un tās var ievietot atpakaļ 15 minūtes pēc zāļu lietošanas.

Saņemti ziņojumi, ka benzalkonija hlorīds, kas bieži tiek lietots kā oftalmoloģisko zāļu konservants, izraisa punktveida keratopātiju un/vai toksisku čūlainu keratopātiju. Tā kā Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml šķīdums satur 200 ppm benzalkonija hlorīda (4 reizes augstākā koncentrācijā nekā bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienos šķīdumā), šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar sausas acs sindromu vai bojātu radzeni, kā arī pacientiem, kuri lieto vairākus benzalkoniju saturošus acu pilienus. Turklāt, lietojot ilgstoši, šie pacienti jānovēro.

Ir saņemti ziņojumi par bakteriālu keratītu, kas tiek saistīts ar lokāli lietojamu oftalmoloģisko līdzekļu daudzdevu konteineriem. Šos konteinerus netīši piesārņoja pacienti, kam vairumā gadījumu bija acu blakusslimība. Bakteriāla keratīta attīstības risks ir lielāks pacientiem ar acs epitēlija virsmas plīsumu. Pacienti jāinformē, ka ar pudelītes uzgali nedrīkst pieskarties acij vai tās apkārtnes struktūrām, lai nepieļautu 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 bimatoprosta sistēmiskā koncentrācija ir ārkārtīgi maza (< 0,2 ng/ml). Bimatoprosta biotransformācijā ir iesaistīti daudzi dažādi enzīmi un metabolisma ceļi, tomēr neklīniskajos pētījumos nav novērota ietekme uz enzīmiem, kuri aknās nodrošina zāļu metabolismu.

Klīniskajos pētījumos bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienus, šķīdumu lietoja kopā ar daudziem dažādiem oftalmoloģiskajiem bēta blokatoriem, tomēr mijiedarbības pazīmes netika novērotas.

Bimatoprost Accord un pretglaukomas līdzekļu (izņemot lokāli lietojamos bēta blokatorus) vienlaicīga lietošana glaukomas papildterapijā nav vērtēta.

Pacientiem ar glaukomu vai okulāru hipertensiju, lietojot vienlaicīgi ar citiem prostaglandīnu analogiem, var pavājināties prostaglandīnu analogu (piemēram, Bimatoprost Accord) acs iekšējā spiediena pazeminošā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav atbilstošu datu par bimatoprosta lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot lielas, mātītēm toksiskas devas, ir novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Bimatoprost Accord nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams.

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

Fertilitāte
Nav datu par bimatoprosta ietekmi uz cilvēka fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bimatoprost Accord nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tāpat kā lietojot citus oftalmoloģiskus līdzekļus, ja pēc zāļu lietošanas rodas pārejoši neskaidra redze, pacientam pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jānogaida līdz atjaunojas redzes asums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

12 mēnešu III fāzes klīnisko pētījumu laikā aptuveni 38 % pacientu, kuri tika ārstēti ar bimatoprosta 0,1 mg/ml acu pilieniem, šķīdumu, tika novērotas nevēlamās blakusparādības. Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija konjunktīvas hiperēmija (visbiežāk viegla un neiekaisīgas dabas), kas radās 29 % pacientu. Apmēram 4 % pacientu pārtrauca zāļu lietošanu kādas nevēlamās blakusparādības dēļ 12 mēnešu ilgā pētījuma laikā.

Klīnisko pētījumu laikā, kas saistīts ar bimatoprosta 0,1 mg/ml acu pilienu, šķīduma lietošanu, vai pēcreģistrācijas periodā tika novērotas zemāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības. Vairums no tām ietekmēja acis vieglā pakāpē, un neviena no tām nebija nopietna:

Ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) sastopamās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula

Orgānu sistēma	**Sastopamības biežums**	**Nevēlamās blakusparādības**
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā acu alerģijas un alerģiska dermatīta pazīmes un simptomi
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	Galvassāpes
	Nav zināmi	Reibonis
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Konjunktīvas hiperēmija, prostaglandīna analoga periorbitopātija
	Bieži	Punktveida keratīts, acs kairinājums, acu nieze, skropstu augšana, sāpes acī, plakstiņu eritēma, plakstiņu nieze
	Retāk	Astenopija, neskaidra redze, konjunktīvas traucējumi, konjunktīvas tūska, varavīksnenes pigmentācija, skropstu izkrišana, plakstiņu tūska
	Nav zināmi	Acu plakstiņu pigmentācija, makulas tūska, , acs sausums, diskomforta sajūta acī, fotofobija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināmi	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	Ādas hiperpigmentācija, hipertrihoze
	Retāk	Sausa āda, kreveles uz plakstiņu malām, nieze

	Nav zināmi	Ādas krāsas maiņa (periokulāra)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Instilācijas vietas kairinājums

Klīniskajos pētījumos vairāk nekā 1800 pacientu tika ārstēti ar 0,3 mg/ml bimatoprosta. Apvienojot 0,3 mg/ml bimatoprosta monoterapijas un papildus terapijas III fāzes pētījumu datus, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija:

- skropstu augšana pat par 45% pirmajā gadā (otrajā un trešajā gadā jaunu ziņojumu sastopamība samazinājās 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%);
- 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 papildu pārtraukšanas gadījumu sastopamības biežums pacientiem nevēlamu blakusparādību dēļ bija 3% katrā gadā.

Papildu nevēlamās blakusparādības, saistībā ar 0,3 mg/ml bimatoprosta lietošanu, ir norādītas 2. tabulā. Tabulā ir ietvertas arī tās nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas abām zāļu formām, bet ar atšķirīgu sastopamības biežumu. Vairums no tām ietekmēja acis vieglā līdz vidēji smagā pakāpē, un neviena no tām nebija nopietna. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula

Orgānu sistēma	**Sastopamības biežums**	**Nevēlamās blakusparādības**
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
	Retāk	Reibonis
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Acu nieze, skropstu augšana, prostaglandīna analoga periorbitopātija
	Bieži	Radzenes erozija, dedzināšanas sajūta acī, alerģisks konjunktivīts, blefarīts, redzes asuma samazināšanās, astenopija, konjunktīvas tūska, sajūta, ka acī ir svešķermenis, acs sausums, sāpes acī, fotofobija, asarošana, izdalījumi no acs, redzes traucējumi/neskaidra redze, varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanās, skropstas kļūst tumšākas
	Retāk	Asinsizplūdums tīklenē, uveīts, cistiska mākulas tūska, irīts, blefarospazmas, plakstiņu retrakcija, periorbitāla eritēma
	Nav zināmi	Diskomforta sajūta acī
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Hirsūtisms
	Nav zināmi	Ādas krāsas maiņa (periokulāra)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Astēnija
Izmeklējumi	Bieži	Novirzes aknu funkcionālajās analīzēs

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP)
Prostaglandīnu analogi, tostarp Bimatoprost Accord, var izraisīt periorbitālas lipodistrofiskas izmaiņas, kas var izraisīt plakstiņu rievas padziļināšanos, ptozi, enoftalmu, plakstiņu retrakciju, dermatohalāzes involūciju un apakšējās sklēras parādīšanos. Izmaiņas parasti ir vieglas, var rasties jau vienu mēnesi pēc ārstēšanas ar Bimatoprost Accord uzsākšanas un var izraisīt redzes lauka traucējumus pat tad, ja pacients neatpazīst. PAP ir saistīta arī ar periokulāru ādas hiperpigmentāciju vai krāsas maiņu un hipertrichozi. Ir konstatēts, ka visas izmaiņas ir daļēji vai pilnībā atgriezeniskas, pārtraucot ārstēšanu vai pārejot uz alternatīvu ārstēšanu.

Varavīksnenes hiperpigmentācija
Pastiprināta varavīksnenes pigmentācija, visticamāk, būs pastāvīga. Pigmentācijas izmaiņas ir saistītas ar palielinātu melanīna saturu melanocītos, nevis melanocītu skaita palielināšanos. Pastiprinātas varavīksnenes pigmentācijas ilgtermiņa ietekme nav zināma. Varavīksnenes krāsas izmaiņas, kas novērotas, lietojot bimatoprostu oftalmoloģiski, var nebūt pamanāmas vairākus mēnešus vai gadus. Parasti brūnā pigmentācija ap zīlīti koncentriski izplatās uz varavīksnenes perifēriju, un visa varavīksnene vai tās daļas kļūst brūnganas. Ārstēšana neietekmē ne varavīksnenes nēvusus, ne vasarraibumus. Pēc 12 mēnešiem varavīksnenes hiperpigmentācijas biežums, lietojot bimatoprosta 0,1 mg/ml acu pilienus šķīdumā, bija 0,5%. Pēc 12 mēnešiem biežums ar bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilieniem šķīdumā bija 1,5% (skatīt 4.8.apakšpunktu 2. tabulu), un pēc 3 gadu ilgas ārstēšanas tas nepalielinājās.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots pēc fosfātus saturošu acu pilienu lietošanas:
Ļoti retos gadījumos tika ziņots par radzenes pārkaļķošanos saistībā ar fosfātus saturošu acu pilienu lietošanu dažiem pacientiem ar būtiskiem radzenes bojājumiem.

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, turklāt ir maz ticams, ka pēc zāļu lietošanas acīs ir iespējama pārdozēšana.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ja bimatoprosts ir nejauši 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/m^2, ir vismaz 210 reizes lielāka par devu, ko saņemtu 10 kg smags bērns, ja nejauši izdzertu vienu bimatoprosta 0,1 mg/ml acu pilienu, šķīduma pudelīti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms
Darbības mehānisms, ar kura palīdzību bimatoprosts cilvēkam pazemina acs iekšējo spiedienu, ir saistīts ar pastiprinātu acs šķidruma atteci caur 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, kas strukturāli ir līdzīgs prostaglandīnam $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), kas neiedarbojas caur nevienu 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.

12 mēnešu ilga pivotāla pētījuma pieaugušajiem laikā, lietojot bimatoprosta 0,1 mg/ml acu pilienus, vidējās diennakts acs iekšējā spiediena vērtības, kas noteiktas katrā apmeklējuma reizē vairāk nekā 12 mēnešu ilgā pētījuma periodā, dienas laikā atšķīrās par ne vairāk kā par 1,1 mm Hg un nekad nepārsniedza 17,7 mm Hg.

Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml acu pilieni šķīdums satur 200 ppm benzalkonija.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Bimatoprosts *in vitro* labi iekļūst cilvēka radzenē un sklēras audos. Pēc bimatoprosta lietošanas acīs pieaugušajiem bimatoprosta sistēmiskā 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 pazemināja līdz līmenim, kas zemāks par nosakāmo robežkoncentrāciju (0,025 ng/ml). Vidējās C_{max} un AUC_{0-24h} 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 olbaltumvielām saistās apmēram 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 tiek izvadīts caur nierēm. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem līdz 67 % devas izdalās ar urīnu, bet 25 % devas izdalās ar izkārnījumiem. Pēc intravenozas ievadīšanas noteiktais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 45 minūtes, kopējais asins klīrenss bija 1,5 l/h/kg.

Īpatnības gados vecākiem pacientiem
Pēc bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pielienu, šķīduma lietošanas divas reizes dienā gados vecākiem pacientiem (no 65 gadu vecuma) vidējā AUC_{0-24h} 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 līdzīgs.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos, tā norādot uz mazu saistību ar klīnisko pielietojumu.
Pērtiķiem, kuriem viena gada garumā katru dienu acīs ievadīja ≥ 0,3 mg/ml bimatoprosta šķīdumu, pastiprinājās varavīksnenes pigmentācija un tika novērotas pārejošas, no devas atkarīgas periokulāras reakcijas, kas izpaudās ar izteiktu augšējo un/vai apakšējo rievu un plakstiņu fisūras paplašināšanos. Varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanos izraisa melanīna sintēzes stimulācija melanocītos, nevis melanocītu skaita palielināšanās. Nav novērotas funkcionālas vai mikroskopiskas izmaiņas attiecībā uz periokulārajām reakcijām, un darbības mehānisms, kas izraisa periokulāras pārmaiņas, nav zināms. Bimatoprosts nebija mutagēns vai kancerogēns daudzās *in vitro* un *in vivo* testu sērijās.

Bimatoprosts neietekmē žurku fertilitāti devās līdz 0,6 mg/kg/dienā (vismaz 103 reizes lielāka ekspozīcija). 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 novēroti aborti, 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 (šādu devu iedarbība ir vismaz 41 reizi lielāka par cilvēkam paredzēto iedarbību) toksiskā iedarbība uz mātītes organismu izraisīja grūsnības saīsināšanos, augļa bojāeju un mazuļu ķermeņa masas samazināšanos. Pēcnācēju nervu sistēmas darbības un uzvedības pārmaiņas netika novērotas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzalkonija hlorīds
Nātrija hlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Citronskābes monohidrāts
Nātrija hidroksīds vai sālsskābe, koncentrēta (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 4 nedēļas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta zema blīvuma polietilēna (ZBPE) pudelīte ar piemērotu ZBPE pilinātāju un baltu augsta blīvuma polietilēna (ABPE) vāciņu. Vāciņam ir atvēršanas aizsarggredzens. Katra pudelīte satur 3 ml šķīduma.

Pieejami sekojoši iepakojuma lielumi: 1, 3 vai 6 pudelītes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

15-0291

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2022