**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bimatoprost/Timolol Mylan 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums

# 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 0,3 mg bimatoprosta (*bimatoprostum*) un 5 mg timolola (*timololum*) (kā

6,8 mg timolola maleāta).

## Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0,05 mg benzalkonija hlorīda un 0,95 mg fosfātu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

# 3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums (acu pilieni).

Bezkrāsains līdz mazliet iedzeltens šķīdums.

Šķīduma pH: 6,5 līdz 7,8

Osmolalitāte: 260 līdz 320 mOsmol/kg.

# 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

## **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Paaugstināta acs intraokulārā spiediena (IOS) pazemināšanai pieaugušajiem pacientiem ar atvērtā kakta glaukomu vai okulāru hipertensiju, kuriem nav pietiekamas reakcijas uz vietēji lietojamiem bēta blokatoriem vai prostaglandīna analogiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

## Devas

*Ieteicamā deva pieaugušajiem (arī gados vecākiem cilvēkiem)*

Ieteicamā deva ir viens Bimatoprost/Timolol Mylan piliens 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 pilienu dienā.

*Nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā*

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

*Pediatriskā populācija*

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

## Lietošanas veids

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

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

### 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 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 Bimatoprost/Timolol Mylan 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 (piem., 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. Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām jāuzrauga šo slimību pasliktināšanās un blakusparādību pazīmes.

Bēta blokatoru negatīvās iedarbības dēļ uz vadīšanas laiku tos tikai piesardzīgi drīkst dot pacientiem ar pirmās pakāpes sirds blokādi.

## Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacienti ar smagām perifērās asinsrites slimībām/traucējumiem (piem., 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 pacientu nāvi, ko izraisījušas bronhu spazmas.

Bimatoprost/Timolol Mylan piesardzīgi jālieto pacientiem ar vieglu/vidēju hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) un tikai tad, ja iespējamā lietderība atsver 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 hipertireoīdisma pazīmes.

## Radzenes slimības

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

## Citi bēta blokatori

Iedarbība uz intraokulāro spiedienu vai cita 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.

## Horija atslāņošanās

Ir ziņots par horija atslāņošanos, lietojot šķidruma supresantu terapiju (piem., timololu, acetazolamīdu) pēc filtrācijas procedūrām.

Anestēzija operācijas laikā

β-bloķējoši oftalmoloģiski preparāti var bloķēt sistēmisko β-agonistu, piem., adrenalīna, iedarbību. Anesteziologs jāinformē, ja pacients saņem timololu.

## Aknas

Pacientiem ar vieglu aknu slimību anamnēzē vai normai neatbilstošu alanīna aminotransferāzes (AlAT), aspartāta aminotransferāzes (AsAT) un/vai bilirubīna līmeni asinīs bimatoprosts 24 mēnešu laikā neizraisīja nevēlamas blakusparādības uz aknu funkciju. Nav zināmas okulārā timolola izraisītas nevēlamās blakusparādības uz aknu funkciju.

## Acis

Pirms ārstēšanas pacienti jāinformē, ka ir iespējama prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP) un var pastiprināties acs varavīksnenes brūnā pigmentācija, jo šīs parādības novērotas ārstēšanās laikā ar bimatoprostu un bimatoprostu/timololu. 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 bimatoprostu/timololu, ir novērota makulas tūska, arī cistiskā makulas tūska. Tāpēc Bimatoprost/Timolol Mylan piesardzīgi jālieto afakijas pacientiem, pseidofakijas pacientiem ar ieplēstu mugurējo lēcas kapsulu vai pacientiem ar zināmiem makulas tūskas riska faktoriem (piemēram, intraokulāra operācija, tīklenes vēnu oklūzija, iekaisīga acu slimība un diabētiskā retinopātija).

Bimatoprost/Timolol Mylan piesardzīgi jālieto pacientiem ar aktīvu intraokulāru iekaisumu (piemēram, uveītu), jo iekaisums var paasināties.

## Āda

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

## Citi traucējumi

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

Bimatoprosta 0,3 mg/ml pētījumos ar pacientiem, kam ir glaukoma vai okulāra hipertensija, pierādīts, ka, ja biežāk acī lieto vairāk par 1 devu bimatoprosta dienā, var mazināties IOS pazeminošā iedarbība. Pacientiem, kas Bimatoprost/Timolol Mylan lieto kopā ar citiem prostaglandīna analogiem, jānovēro intraokulārā spiediena izmaiņas.

## Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,05 mg benzalkonija hlorīda katrā mililitrā.

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

Benzalkonija hlorīds var izraisīt acu kairinājumu, it īpaši, ja pacientam ir sausas acis vai radzenes (caurspīdīgs slānis acs priekšējā daļā) bojājumi. Ja pēc šo zāļu lietošanas ir neparastas sajūtas acīs, durstīšanas sajūta vai sāpes acīs, pacientam jākonsultējas ar ārstu.

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

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

Ir iespējama papildinoša ietekme, kas izraisa hipotensiju un/vai izteiktu bradikardiju, vienlaikus lietojot oftalmoloģiskus bēta blokatoru šķīdumus 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 (piem., samazinātu sirdsdarbības ātrumu, nomākumu) kombinētas terapijas laikā ar CYP2D6 inhibitoriem (piem., hinidīnu, fluoksetīnu, paroksetīnu) un timololu.

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

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

## Grūtniecība

Dati par fiksētas bimatoprosta/timolola kombinācijas lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Bimatoprost/Timolol Mylan grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās samazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

*Bimatoprosts*

Nav pietiekamu klīnisku datu par lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, mātītei 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 (piem., bradikardiju, hipotensiju, elpošanas traucējumus un hipoglikēmiju). Bimatoprost/Timolol Mylan 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 tika izdalīts. Bimatoprost/Timolol Mylan barošanas ar krūti laikā lietot nevajadzētu.

## Fertilitāte

Par bimatoprosta/timolola ietekmi uz cilvēku fertilitāti datu nav.

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

Bimatoprost/Timolol Mylan 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**

## Bimatoprost/Timolol Mylan

*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, bimatoprosta/timolola specifiskas nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos netika novērotas.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot bimatoprostu/timololu, ietekmēja acis, vieglā pakāpē, neviena no blakusparādībām nebija nopietna. Atbilstoši 12 mēnešu ilgā laikā iegūtiem klīniskiem datiem visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija konjunktīvas hiperēmija (lielākoties ļoti niecīga līdz viegla un, domājams, neiekaisīga) aptuveni 26% pacientu, tāpēc 1,5% pacientu zāļu lietošanu pārtrauca.

*Nevēlamo blakusparādību* *saraksts* *tabulas veidā*

1. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas, lietojot bimatoprosta/timolola formas (daudzdevu un vienreizējās devas), konstatētas klīniskajos pētījumos (katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sniegtas tādā secībā, kā samazinās to nopietnība) vai pēcreģistrācijas periodā. Iespējamo nevēlamo blakusparādību biežums tiek noteikts pēc šāda iedalījuma:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 |
| Nav zināmi | biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem |

### 1. tabula

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **Nevēlamā blakusparādība** |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | nav zināmi | paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp alerģiskā dermatīta pazīmes vai simptomi, angioedēma, acu alerģija |
| *Psihiskie traucējumi* | nav zināmi | Bezmiegs2, nakts murgi 2 |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | bieži | galvassāpes |
| nav zināmi | garšas sajūtas pārmaiņas2, reibonis |
| *Acu bojājumi* | ļoti bieži | konjunktīvas hiperēmija, prostaglandīna analoga periorbitopātija |
| bieži | punktveida keratīts, radzenes erozija2, dedzināšanas sajūta2, konjunktīvas kairinājums1, acs nieze, dzeloša sajūta acī2, svešķermeņa sajūta acī, sausās acs sindroms, plakstiņu eritēma, sāpes acī, fotofobija, izdalījumi no acs, redzes traucējumi2, plakstiņu nieze, redzes asuma pavājināšanās2, blefarīts2, plakstiņu tūska, acs kairinājums, pārmērīga asarošana, skropstu augšana |
| retāk | varavīksnenes iekaisums2, konjunktīvas tūska2, plakstiņu sāpes2, netipiska sajūta acī1, redzes vājums, trihiāze2, varavīksnenes hiperpigmentācija2, acu plakstiņu retrakcija2, skropstu krāsas izmaiņas (kļūst tumšākas) 1 |
| nav zināmi | cistiska makulas tūska2, acs pietūkums, redzes miglošanās2, diskomforta sajūta acī |
| *Sirds funkcijas traucējumi* | nav zināmi | bradikardija |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | nav zināmi | hipertensija |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | bieži | rinīts2 |
| retāk | aizdusa |
| nav zināmi | bronhu spazmas (galvenokārt pacientiem ar iepriekšēju bronhospastisku slimību) 2, astma |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | bieži | acu plakstiņu pigmentācija2, hirsutisms2, ādas hiperpigmentācija (periokulāra) |
| nav zināmi | alopēcija, ādas krāsas maiņa (periokulāra) |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | nav zināmi | nogurums |

1 Tikai bimatoprosta/timolola vienreizējās devas formas lietošanas laikā konstatētās nevēlamās blakusparādības.

2 Tikai bimatoprosta/timolola daudzdevu formas lietošanas laikā konstatētās nevēlamās blakusparādības.

Tāpat kā citas lokāli lietojamas oftalmoloģiskas zāles, arī Bimatoprost/Timolol Mylan 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** |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | sistēmiskas alerģiskas reakcijas, to skaitā anafilakse1 |
| *Vielmaiņas un uztures traucējumi* | hipoglikēmija1 |
| *Psihiskie traucējumi* | depresija1, atmiņas zudums1, halucinācijas1 |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | ģībonis1, smadzeņu asinsrites traucējumi1, *myasthenia gravis* pazīmju un simptomu pastiprināšanās1, parestēzija1, cerebrāla išēmija1 |
| *Acu bojājumi* | pazemināta radzenes jutība1, diplopija1, ptoze1, horija atslāņošanās pēc filtrācijas ķirurģiskas operācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)1, keratīts1, blefarospazma2, asinsizplūdums tīklenē2, uveīts2 |
| *Sirds funkcijas traucējumi* | atrioventrikulāra blokāde1, sirdsdarbības apstāšanās1, aritmija1, sirds mazspēja1, sastrēguma sirds mazspēja1, sāpes krūškurvī1, sirdsklauves1, tūska1 |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | hipotensija1, Reino fenomens1, aukstas rokas un pēdas1 |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | astmas paasinājums2, HOPS paasinājums2, klepus1 |
| *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi* | slikta dūša1,2, caureja1, dispepsija1, sausums mutē1, sāpes vēderā1, vemšana1 |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | psoriāzes veida izsitumi1 vai psoriāzes paasinājums1, ādas izsitumi1 |
| *Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | mialģija 1 |
| *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības* | seksuāla disfunkcija1, pavājināta dzimumtieksme1 |
| *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā* | astēnija1,2 |
| *Izmeklējumi* | ārpusnormas aknu funkcijas izmeklējumu rādītāji2 |

1 Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot timololu monoterapijā.

2 Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot bimatoprostu monoterapijā.

## 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.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP)

Prostaglandīna analogi, tostarp bimatoprosts/timolols, 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 bimatoprostu/timololu 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 % (skatīt 4.8. apakšpunkta 2. tabulu), un tas nepalielinājās pēc 3 gadus ilgas ārstēšanas.

## 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, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](https://www.zva.gov.lv/).

### 4.9. Pārdozēšana

Maz ticams, ka, vietēji lietojot, bimatoprosts/timolols varētu pārdozēt vai saistīt ar toksicitāti.

Bimatoprosts

Ja bimatoprosts/timolols nejauši tiek uzņemts perorāli, var noderēt šāda informācija: divu nedēļu ilgos pētījumos žurkām un pelēm, perorāli saņemot bimatoprostu līdz 100 mg/kg dienā, nenovēroja toksicitāti. Šo devu izsakot mg/m2, tā vismaz 70 reižu pārsniedz nejaušu bimatoprosta/timolola 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 ir nieru mazspēja, novēroja, ka timolols nav viegli dializējams.

Ja notiek pārdozēšana, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai.

# 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi. Pretglaukomas un miotiskie līdzekļi. Bēta adrenoreceptoru blokatori; ATĶ kods: S01ED51.

## Darbības mehānisms

Bimatoprost/Timolol Mylan sastāv no divām aktīvajām vielām – bimatoprosta un timolola. Abas šīs sastāvdaļas ar papildu mehānismu darbību pazemina paaugstinātu intraokulāro spiedienu (IOS), un kombinētā iedarbība intraokulāro spiedienu (IOS) pazemina vairāk, nekā atsevišķi lietojot katru sastāvdaļu. Bimatoprost/Timolol Mylan iedarbojas ātri.

Bimatoprosts ir spēcīga okulāra hipotensīva aktīvā viela. Tas ir sintētisks prostamīds, kas pēc struktūras līdzīgs prostaglandīnam F2α (PGF2α), kas neiedarbojas ne ar vienu no zināmo prostaglandīna receptoru starpniecību. Bimatoprosts selektīvi imitē nesen atklāto biosintētisko vielu – prostamīdu efektu. Prostamīda receptors tomēr vēl joprojām nav strukturāli identificēts. Cilvēkam bimatoprosta darbības mehānisms, ar kura palīdzību tas pazemina intraokulāro spiedienu, ir saistīts ar acs iekšējā šķidruma atteces pastiprināšanu caur trabekulāro tīklu un uveosklerālās atteces veicināšanu.

Timolols ir bēta1 un bēta2 neselektīvs adrenoreceptoru blokators, kam nav būtiskas iekšējas 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 palielinātās cikliskās AMP sintēze, kuru izraisa endogēna bēta adrenoreceptoru stimulēšana.

## Klīniskā iedarbība

Bimatoprost/Timolol Mylan IOS pazeminošais efekts nav sliktāks par to, kādu iegūst ar bimatoprosta (vienreiz dienā) un timolola (divreiz dienā) papildu terapiju.

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.

## Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

## Bimatoprost/Timolol Mylan

Bimatoprosta un timolola koncentrācijas plazmā tika noteiktas krustotā pētījumā, veseliem cilvēkiem monoterapiju ārstēšanu salīdzinot ar bimatoprosta/timolola terapiju. Atsevišķu sastāvdaļu sistēmiska uzsūkšanās bija minimāla, un to neietekmēja vienlaicīga ievadīšana.

Divos 12 mēnešu ilgos pētījumos, kuros noteica sistēmisku uzsūkšanos, nenovēroja nevienas atsevišķās sastāvdaļas akumulēšanos.

## Bimatoprosts

Bimatoprosts *in vitro* labi iekļūst cilvēka radzenes un sklēras audos. Pēc okulāras ievadīšanas sistēmiskā bimatoprosta iedarbība ir ļoti zema, un laika gaitā nenotiek akumulēšanās. Pēc okulāras ievadīšanas vienu reizi dienā pa vienam pilienam 0,03% bimatoprosta abās acīs divas nedēļas, vielas koncentrācija asinīs maksimumu sasniedza 10 minūtes pēc devas ievadīšanas un nokritās zem zemākā nosakāmā līmeņa (0,025 ng/ml) 1,5 stundu laikā pēc devas ievadīšanas. Vidējās Cmax un AUC0-24st vērtības bija līdzīgas septītajā un četrpadsmitajā dienā – apmēram 0,08 ng/ml un 0,09 ngstundā/ml attiecīgi, kas norāda, ka vienmērīga koncentrācija okulāras ievadīšanas gadījumā tika sasniegta pirmās nedēļas laikā.

Bimatoprosts mēreni izplatās ķermeņa audos un sistēmiskais izplatīšanas tilpums cilvēkam miera stāvoklī ir 0,67 l/kg. Cilvēka asinīs bimatoprosts galvenokārt atrodas plazmā. Saistīšanās ar plazmas proteīnu bimatoprostam ir aptuveni 88%.

Bimatoprosts, pēc okulāras devas ievadīšanas sasniedzot sistēmisku cirkulāciju, asinsritē atrodas galvenokārt neizmainītā formā. 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 veseliem brīvprātīgajiem, tika izvadīti ar urīnu, 25% no devas tika izvadīti ar fēcēm. Pēc intravenozās ievadīšanas noteiktais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 45 minūtes, totālais asins klīrenss bija 1,5 l/stundā/kg.

## Īpatnības gados vecākiem cilvēkiem

Pēc devas, kas ievadīta divreiz dienā, vidējā AUC0-24st vērtība 0,0634 ngstundā/ml bimatoprosta vecākiem cilvēkiem (65 gadi un vecāki) bija būtiski augstāka par šo vērtību jauniem, veseliem, pieaugušiem cilvēkiem – 0,0218 ngstundā/ml. Tomēr šie lielumi pēc okulāras ievadīšanas nav klīniski nozīmīgi, jo sistēmiska ekspozīcija ir ļoti zema gan veciem, gan jauniem cilvēkiem. Nenotiek bimatoprosta akumulēšanās asinīs pēc ilgāka laika, un drošības līmenis ir līdzīgs gan jauniem, gan vecākiem cilvēkiem.

## Timolols

Pēc 0,5% acu pilienu šķīduma okulāras ievadīšanas cilvēkiem, kuri pārcieš kataraktas operāciju, vienu stundu pēc devas ievadīšanas maksimālā timolola koncentrācija acs iekšējā šķidrumā bija 898 ng/ml. Daļa devas uzsūcas sistēmiski, kur tā plaši metabolizējas aknās. Timolola pusperiods aknās ir apmēram no 4 līdz 6 stundām. Timolols daļēji metabolizējas aknās, timololu un tā metabolītus izvadot caur nierēm. Timolols plaši nesaistās ar plazmu.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

## Bimatoprost/Timolol Mylan zāles

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

## Bimatoprosts

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumos grauzējiem tika izraisīti sugai specifiski aborti ar sistēmiskām devām, kas no 33 līdz 97 reizēm pārsniedza cilvēkiem ievadītās okulārās devas.

Pērtiķiem, kuriem bimatoprostu ievadīja okulāri ik dienas 1 gada laikā 0,03% koncentrācijā, pastiprinājās varavīksnenes pigmentācija un radās atgriezeniski devas atkarīgi periokulāri efekti, kurus raksturoja apakšējās un/vai augšējās rievas izvirzīšanās 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**

Benzalkonija hlorīds

Nātrija hlorīds

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Citronskābes monohidrāts

Sālsskābe vai nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)

Attīrīts ūdens

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Baltas ZBPE pudeles ar tumši zilu līdz pirmajai atvēršanai nodrošinātu ABPE uzskrūvējamu vāciņu un baltu ZBPE pilinātāju.

Katrā pudelē ir 3 ml preparāta.

Ir pieejami šādi iepakojumi:

* kartona kastītes ar 1 vai 3 pudelēm šķīduma.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznicina atbilstoši vietējām prasībām.

# 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

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

17-0169

# 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. jūlijs

# 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

05/2022