

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml acu pilienu, šķīduma satur 0,3 mg bimatoprosta (*bimatoprostum*) un 5 mg timolola (*timololum*) (maleāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml acu pilienu, šķīduma satur 0,05 mg benzalkonija hlorīda un 2,68 mg fosfātu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums.

Bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

Šķīduma pH ir 6,5 - 7,8, osmolalitāte ir 260 - 320 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Intraokulārā spiediena (IOS) pazemināšana pieaugušiem pacientiem ar atvērta kakta glaukomu vai okulāru hipertensiju, kuriem nav pietiekamas atbildes reakcijas uz vietēji lietotiem bēta blokatoriem vai prostaglandīnu analogiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem (tai skaitā gados vecākiem cilvēkiem) ieteicamā deva

Ieteicamā deva ir viens pilienis Bimatoprost/Timolol Sandoz skartajā(-ās) acī(acīs) vienreiz dienā no rīta vai vakarā. Zāles jālieto vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Par bimatoprostu/timololu pieejamie literatūras dati liecina, ka zāļu lietošana vakarā IOS var pazemināt efektīvāk nekā zāļu lietošana no rīta. Apsverot zāļu lietošanu no rīta vai vakarā, jāņem vērā iespējamā līdzestība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja ir izlaista viena deva, ārstēšana jāturpina ar nākamo plānoto devu. Deva nedrīkst pārsniegt vienu pilienu skartajā(-ās) acī(acīs) dienā.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Bimatoprosts/timolols nav pētīti pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Tādēļ, ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Ja vietēji jālieto vairāk nekā viens oftalmoloģisks līdzeklis, katrs no tiem jālieto ar vismaz 5 minūšu starplaiku.

Veicot nazolakrimālu oklūziju vai aizverot plakstiņus uz 2 minūtēm, sistēmiskā uzsūkšanās mazinās. Tā rezultātā var samazināties sistēmiskās blakusparādības un palielināties vietējā aktivitāte.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Reaktīva elpceļu slimība, tai skaitā bronhiālā astma vai bronhiālā astma anamnēzē, smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība.
- Sinusa bradikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms, sinuatriāla blokāde, otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, kas netiek kontrolēta ar elektrokardiostimulatoru. Simptomātiska sirds mazspēja, kardiogēns šoks.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā citi vietēji lietoti oftalmoloģiski līdzekļi, arī Bimatoprost/Timolol Sandoz aktīvās vielas (bimatoprosts/timolols) var uzsūkties sistēmiski. Atsevišķu aktīvo vielu sistēmiskās uzsūkšanās pastiprināšanās nav novērota. Pateicoties bēta adrenerģiskajai sastāvdaļai timololam, var rasties tāda paša veida kardiovaskulāras, pulmonālas un citas nevēlamas blakusparādības, kādas novērotas, lietojot sistēmiski bēta blokatorus. Sistēmisku NBP sastopamība pēc vietējas oftalmoloģiskas lietošanas ir mazāka nekā pēc sistēmiskas lietošanas. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Sirds funkcijas traucējumi

Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām (piemēram, koronāro sirds slimību, Princmetāla stenokardiju un sirds mazspēju) un hipotensiju ārstēšana ar bēta blokatoriem jāvērtē kritiski un jāapsver ārstēšana ar citām aktīvajām vielām. Jāvēro, vai pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām nerodas šo slimību un nevēlamo blakusparādību pastiprināšanās pazīmes.

Negatīvās ietekmes uz impulsu pārvades laiku dēļ bēta blokatorus pacientiem ar pirmās pakāpes sirds darbības blokādi drīkst lietot vienīgi ar piesardzību.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacienti, kuriem ir smagi perifērās asinsrites traucējumi (t.i., Reino slimība vai Reino sindroms smagā formā), jāārstē piesardzīgi.

Respiratorie traucējumi

Pēc dažu oftalmoloģijā izmantotu bēta blokatoru lietošanas ziņots par respiratorām reakcijām, tai skaitā par nāvi bronhu spazmu dēļ astmas slimniekiem.

Bimatoprost/Timolol Sandoz piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir viegla/vidēji smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), un vienīgi tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Bēta adrenoblokatori piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir bijusi spontāna hipoglikēmija, vai pacientiem ar nestabilu cukura diabētu, jo bēta blokatori var maskēt akūtas hipoglikēmijas pazīmes un simptomus.

Bēta blokatori var maskēt arī hipertireozes pazīmes.

Radzenes slimības

Oftalmoloģijā izmantotie bēta blokatori var izraisīt acu sausumu. Pacienti, kuriem ir radzenes slimības, jāārstē piesardzīgi.

Citi bēta blokatori

Ietekme uz intraokulāro spiedienu vai sistēmiskās bēta blokādes zināmā ietekme var pastiprināties, lietojot timololu pacientiem, kuri jau saņem sistēmiski lietotus bēta blokatorus. Šo pacientu atbildes reakcija rūpīgi

jānovēro. Lietot divus vietējas darbības bēta adrenerģiskos blokatorus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Anafilaktiskas reakcijas

Lietojot bēta blokatorus, pacienti, kuriem anamnēzē ir atopija vai smaga anafilaktiska reakcija uz dažādiem alergēniem, var izteiktāk reaģēt uz atkārtotu saskari ar šādiem alergēniem un var nereaģēt uz adrenalīna parastajām devām, kuras lieto anafilaktisku reakciju ārstēšanai.

Dzīslenes atslāpošanās

Lietojot acs šķidruma veidošanos nomācošus līdzekļus (piemēram, timololu, acetazolamīdu) pēc filtrācijas procedūrām, ziņots par dzīslenes atslāpošanos.

Anestēzija ķirurģijā

Oftalmoloģijā lietotie bēta blokatori var bloķēt sistēmiski lietotu β -agonistu, piemēram, adrenalīna, ietekmi. Ja pacients lieto timololu, par to jāinformē anesteziologs.

Aknas

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir viegla aknu slimība vai patoloģisks alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai bilirubīna līmenis terapijas sākumā, bimatoprostam nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz aknu darbību 24 mēnešu laikā. Acīs lietotam timololam nav zināma nelabvēlīga ietekme uz aknu darbību.

Acis

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti jāinformē, ka ir iespējama prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP) un varavīksnenes brūnās krāsas pastiprināšanās, šādas reakcijas ir novērotas, veicot ārstēšanu ar bimatoprostu un bimatoprostu/timololu, un dažas no šīm pārmaiņām var būt paliekošas un var izraisīt mazāku redzes lauku ptozes dēļ un atšķirības izskatā, ja tiek ārstēta tikai viena acs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot bimatoprostu/timololu, ziņots par makulas tūsku, tai skaitā cistoīdu makulas tūsku. Tādēļ Bimatoprost/Timolol Sandoz jālieto piesardzīgi pacientiem ar afakiju, pacientiem ar pseidoafakiju un lēcas mugurējās kapsulas plīsumu, kā arī pacientiem, kuriem ir zināmi makulas tūskas riska faktori (piemēram, intraokulāra operācija, tīklenes vēnu nosprostošanās, acu iekaisuma slimība un diabētiska retinopātija). Bimatoprost/Timolol Sandoz piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīvs intraokulārs iekaisums (piemēram, uveīts), jo ir iespējama iekaisuma pastiprināšanās.

Āda

Apvidos, kur Bimatoprost/Timolol Sandoz šķīdums atkārtoti saskaras ar ādas virsmu, ir iespējama apmatojuma augšana. Tādējādi ir svarīgi lietot Bimatoprost/Timolol Sandoz atbilstoši norādījumiem un izvairīties no uzpildēšanas uz vaiga vai citiem ādas apvidiem.

Citi traucējumi

Bimatoprosts/timolols nav pētīts pacientiem ar acu iekaisuma slimībām, neovaskulāru, iekaisīgu, slēgta kakta glaukomu, iedzimtu glaukomu un šaura leņķa glaukomu.

Pētījumos par bimatoprosta 0,3 mg/ml lietošanu pacientiem ar glaukomu vai okulāru hipertensiju pierādīts, ka biežāka acs pakļaušana vairāk nekā 1 bimatoprosta dienas devai var mazināt IOS pazeminošo efektivitāti. Pacienti, kuri lieto Bimatoprost/Timolol Sandoz un citus prostaglandīnu analogus, jānovēro, lai konstatētu iespējamās intraokulārā spiediena pārmaiņas.

Bimatoprost/Timolol Sandoz satur fosfātus un benzalkonija hlorīdu

Šīs zāles satur 2,68 mg fosfātu katrā ml acu pilienu, šķīduma.

Šīs zāles satur 0,05 mg benzalkonija hlorīda katrā ml acu pilienu, šķīduma.

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.

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.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski mijiedarbības pētījumi ar bimatoprostu/timololu fiksēto kombināciju nav veikti.

Lietojot acīs bēta blokatoru šķīdumu un vienlaicīgi iekšķīgi kalcija kanālu blokatorus, guanetidīnu, bēta adrenoblokatorus, parasimpatomimētiskos līdzekļus, pretaritmijas līdzekļus (tai skaitā amiodaronu) un sirds glikozīdus, iespējama papildinoša ietekme, kuras rezultātā rodas hipotensija un/vai izteikta bradikardija. Veicot kombinētu ārstēšanu ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, hinidīnu, fluoksetīnu, paroksetīnu) un timololu, ziņots par pastiprinātu sistēmisku bēta blokādi (piemēram, palēninātu sirdsdarbību, depresiju). Dažkārt ziņots par midriāzi, lietojot vienlaicīgi oftalmoloģiskus bēta blokatorus un adrenalīnu (epinefrīnu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Atbilstošu datu par bimatoprostu/timololu fiksētas kombinācijas lietošanu grūtniecēm nav.

Bimatoprost/Timolol Sandoz nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Bimatoprosts

Atbilstoši klīniskie dati par zāļu iedarbību grūtniecēm nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta toksiska ietekme uz reproduktivitāti, lietojot lielas mātītei toksiskas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Timolols

Epidemioloģiskie pētījumi neliecina par anomālijas izraisīšu ietekmi, bet uzrāda intrauterīnās augšanas aiztures risku, lietojot bēta blokatorus iekšķīgi. Lietojot bēta blokatorus līdz dzemdībām, jaundzimušajiem ir novērotas bēta blokādes pazīmes un simptomi (piemēram, bradikardija, hipotensija, respirators distress un hipoglikēmija). Ja Bimatoprost/Timolol Sandoz lieto līdz dzemdībām, dzīves pirmajās dienās jaundzimušais rūpīgi jāuzrauga. Dzīvniekiem ar timololu veiktos pētījumos pierādīta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju, lietojot devas, kas būtiski pārsniedz tās, kādas tiktu lietotas klīniskajā praksē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Timolols

Bēta blokatori izdalās krūts pienā. Tomēr maz ticams, ka, lietojot timololu terapeitiskās devas acu pilienā, krūts pienā būs pietiekams daudzums zāļu, kas varētu zīdāinim izraisīt bēta blokādes klīniskos simptomus. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Bimatoprosts

Nav zināms, vai bimatoprosts cilvēkam izdalās mātes pienā, bet tas izdalās žurku pienā. Bimatoprost/Timolol Sandoz nedrīkst lietot sievietes, kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Datu par bimatoprostu/timololu ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bimatoprost/Timolol Sandoz nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tāpat kā lietojot citus oftalmoloģiskus līdzekļus, ja pēc zāļu iepilināšanas īslaicīgi ir neskaidra redze, pacientam jāpagaida, līdz redzes asums atjaunojas un tad var vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

*Bimatoprost/Timolol Sandoz**Drošuma profila kopsavilkums*

Nevēlamās blakusparādības, par kurām klīniskos pētījumos ziņots, lietojot bimatoprostu/timololu, ietvēra tikai tās, par kurām iepriekš ziņots kādai no atsevišķajām aktīvajām vielām - bimatoprostam un timololam. Klīniskos pētījumos jaunas, bimatoprostā/timololā kombinācijai specifiskas nevēlamās blakusparādības nav novērotas.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots bimatoprostā/timololā klīniskos pētījumos, bija saistītas ar acīm, vieglas, un nevienā no gadījumiem tās nebija nopietnas. Pamatojoties uz 12 mēnešu klīniskajiem datiem, biežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija konjunktīvas hiperēmija (lielākoties neliela vai viegla un uzskata, ka tā nav iekaisuma rakstura) aptuveni 26% pacientu. Tās dēļ zāļu lietošanu pārtrauca 1,5% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots bimatoprostā/timololā klīniskajos pētījumos (katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā) vai pēcreģistrācijas periodā.

Turpmāk minēto iespējamo nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādu klasifikāciju:

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

1. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Nav zināmi	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā alerģiska dermatīta, angioedēmas, acu alerģijas pazīmes vai simptomi
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Nav zināmi	Bezmiegs, nakts murgi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Galvassāpes
	Nav zināmi	Disgeizija, reibonis
<i>Acu bojājumi</i>	Ļoti bieži	Prostaglandīna analoga periorbitopātija, konjunktīvas hiperēmija
	Bieži	Punktveida keratīts, radzenes erozija, dedzināšanas sajūta, konjunktīvas kairinājums, acs nieze, durstīšanas sajūta acī, svešķermeņa sajūta, sausās acs sindroms, plakstiņa apsārtums, acs sāpes, fotofobija, izdalījumi no acs, redzes traucējumi, plakstiņa nieze, redzes asuma samazināšanās, blefarīts, plakstiņa tūska, acs kairinājums, pārmērīga asarošana, skropstu augšana
	Retāk	Irīts, konjunktīvas tūska, plakstiņa sāpes, netipiska sajūta acī, astenopija, trihiāze, varavīksnenes hiperpigmentācija, lagoftalms, skropstu krāsas izmaiņas (kļūst tumšākas)
	Nav zināmi	Cistoīda makulas tūska, acs pietūkums, neskaidra redze, diskomforta sajūta acī
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Nav zināmi	Badikardija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Nav zināmi	Hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un</i>	Bieži	Rinīts
	Retāk	Dispnoja

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>videnes slimības</i>	Nav zināmi	Bronhu spazmas (galvenokārt pacientiem ar esošu bronhospastisku slimību), astma
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Bieži	Plakstiņu pigmentācija, hirsutisms, ādas hiperpigmentācija (periokulāra)
	Nav zināmi	Alopēcija, ādas krāsas maiņa (periokulāra)
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nav zināmi	Nespēks

Tāpat kā citi vietēji lietoti oftalmoloģiskie līdzekļi, Bimatoprost/Timolol Sandoz (bimatoprosts/timolols) uzsūcas sistēmiskajā asinsritē. Timolola uzsūkšanās var izraisīt līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā sistēmiski lietojamie bēta blokatori. Sistēmisku NBP sastopamība pēc vietējas oftalmoloģiskas lietošanas ir mazāka nekā pēc sistēmiskas lietošanas. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot kādu no aktīvajām vielām (bimatoprostu vai timololu) un var rasties arī bimatoprost/timolola lietošanas gadījumā, ir uzskaitītas turpmāk 2. tabulā.

2. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Sistēmiskas alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilakse ¹ .
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija ¹ .
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Depresija ¹ , atmiņas zudums ¹ , halucinācijas ¹ .
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Sinkope ¹ , cerebrovaskulāri traucējumi ¹ , pastiprinātas <i>myasthenia gravis</i> pazīmes un simptomi ¹ , parestēzijas ¹ , cerebrāla išēmija ¹ .
<i>Acu bojājumi</i>	Samazināta radzenes jutība ¹ , dubultošanās ¹ , ptoze ¹ , dzīslenes atslāņošanās pēc filtrācijas operācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹ , keratīts ¹ , plakstiņu spazmas ² , tīklenes asiņošana ² , uveīts ² .
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Atrioventrikulāra blokāde ¹ , sirdsdarbības apstāšanās ¹ , aritmija ¹ , sirds mazspēja ¹ , sastrēguma sirds mazspēja ¹ , sāpes krūtīs ¹ , sirdsklauves ¹ , tūska ¹ .
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hipotensija ¹ , Reino sindroms ¹ , aukstas plaukstas un pēdas ¹ .
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	astmas paasinājums ² , HOPS paasinājums ² , klepus ¹ .
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Slikta dūša ^{1,2} , caureja ¹ , dispepsija ¹ , sausa mute ¹ , vēdersāpes ¹ , vemšana ¹ .
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Psoriāzes veida izsitumi ¹ vai psoriāzes paasinājums ¹ , ādas izsitumi ¹ .
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Mialģija ¹ .
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Seksuāla disfunkcija ¹ , samazināta dzimumtieksme ¹ .
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija ^{1,2} .
<i>Izmeklējumi</i>	Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti ²

¹ Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot timololu.

² Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot bimatoprostu monoterapijā.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Prostaglandīna analoga periorbitopātija (PAP)

Prostaglandīna analogi, tostarp Bimatoprost/Timolol Sandoz, var radīt periorbitālas lipodistrofiskas izmaiņas, kas var izraisīt plakstiņu rievās padziļināšanos, ptozi, enoftalmu, plakstiņu retrakciju, dermatohalāzes involūciju un apakšējās sklēras redzamību. Izmaiņas parasti ir vieglas, var rasties jau vienu mēnesi pēc ārstēšanas ar Bimatoprost/Timolol Sandoz 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 nēvus, 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 šīs parādības biežums bija 1,5 % (skatīt 4.8. apakšpunkta 2. tabulu), un tas nepalielinājās pēc 3 gadus ilgas ārstēšanas.

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

4.9. Pārdozēšana

Bimatoprost/timolola vietēja pārdozēšana ir maz ticama un tai nav raksturīga toksiska iedarbība.

Bimatoprosts

Ja bimatoprosts/timolols ir nejauši norīts, var būt noderīga šāda informācija: divas nedēļas ilgos perorālos pētījumos žurkām un pelēm bimatoprost devas līdz 100 mg/kg dienā neizraisīja nekādu toksisku ietekmi. Šī deva izteikta kā mg/m² ir vismaz 70 reizu lielāka nekā deva, kas tiek ieņemta, ja 10 kg smags bērns nejauši izdzer vienu bimatoprost/timolola pudelīti.

Timolols

Timolola sistēmiskas pārdozēšanas simptomi ir bradikardija, hipotensija, bronhu spazmas, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums un sirds apstāšanās. Pētījumā pacientiem ar nieru mazspēju konstatēja, ka timololu nevar viegli izvadīt ar dialīzi.

Ja notiek pārdozēšana, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Bimatoprost/Timolol Sandoz satur divas aktīvās vielas: bimatoprostu un timololu. Abas sastāvdaļas pazemina paaugstināto intraokulāro spiedienu (IOS) ar savstarpēji papildinošiem darbības mehānismiem, un kombinētas ietekmes rezultātā IOS pazeminās vairāk, nekā lietojot kādu no sastāvdaļām atsevišķi.

Bimatoprost/Timolol Sandoz ir ātrs darbības sākums.

Bimatoprosts ir spēcīga acu spiedienu pazeminoša aktīvā viela. Tas ir sintētisks prostamīds, strukturāli saistīts ar prostaglandīnu F_{2α} (PGF_{2α}), kas nedarbojas ne ar vienu zināmā prostaglandīna receptora

starpniecību. Bimatoprosts selektīvi atdarina jaunatklātu biosintētisku vielu prostamīdu ietekmi. Tomēr prostamīda receptors vēl nav strukturāli identificēts. Darbības mehānisms, ar kādu bimatoprosts cilvēkam pazemina intraokulāro spiedienu, saistīts ar acs šķidruma atplūdes caur trabekulāro tīklu palielināšanu un uveosakrālās atplūdes uzlabošanu.

Timolols ir α_1 un β_2 neselektīvs adrenoreceptoru blokators, kuram nepiemīt nozīmīga iekšēja simpatomimētiska, tieša miokardu nomācoša vai vietēja anestezējoša (membrānas stabilizējoša) iedarbība. Timolols pazemina IOS, samazinot acs šķidruma veidošanos. Precīzs darbības mehānisms nav skaidri zināms, bet, iespējams, notiek endogēno β_2 adrenoreceptoru stimulācijas rezultātā notiekošās pastiprinātās cikliskā AMF sintēzes inhibīcija.

Klīniskā ietekme

Bimatoprost/Timolol Sandoz IOS pazeminošā ietekme nav sliktāka kā papildinošas bimatoprosta (lietojot vienreiz dienā) un timolola (lietojot divreiz dienā) terapijas gadījumā.

Par bimatoprostu/timololu pieejamie literatūras dati liecina, ka zāļu lietošana vakarā IOS var pazemināt efektīvāk nekā zāļu lietošana no rīta. Tomēr, apsverot zāļu lietošanu no rīta vai vakarā, jāņem vērā iespējamā līdzestība.

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bimatoprost/Timolol Sandoz

Bimatoprosta un timolola koncentrāciju plazmā noteica krusteniskā pētījumā, kurā veselām pētāmām personām monoterapijas salīdzināja ar bimatoprosta/timolola kombinācijas lietošanu. Atsevišķo sastāvdaļu sistēmiskā uzsūkšanās bija minimāla un vienlaicīga lietošana vienā zāļu formā to neietekmēja.

Divos 12 mēnešu pētījumos, kuros mērīja sistēmisko uzsūkšanos, nevienas atsevišķās sastāvdaļas uzkrāšanos nenovēroja.

Bimatoprosts

In vitro bimatoprosts labi iekļūst cilvēka radzenē un cīpslenē. Pēc lietošanas acīs bimatoprosta sistēmiskā iedarbība ir ļoti maza, uzkrāšanās laika gaitā nenotiek. Divas nedēļas vienreiz dienā pilinot vienu pilienu 0,03% bimatoprosta abās acīs, maksimālā koncentrācija asinīs tika sasniegta 10 minūšu laikā pēc lietošanas un pazeminājās zem noteikšanas apakšējās robežas (0,025 ng/ml) 1,5 stundu laikā pēc zāļu lietošanas.

Vidējās C_{max} un AUC_{0-24h} vērtības 7. un 14. dienā bija līdzīgas un aptuveni attiecīgi 0,08 ng/ml un 0,09 ng•h/ml, kas liecina, ka aktīvās vielas līdzsvara koncentrācija tika sasniegta okulāras lietošanas pirmajā nedēļā.

Bimatoprosts mēreni izkļūst organisma audos, un sistēmiskais izkļūdes tilpums cilvēkam līdzsvara apstākļos bija 0,67 l/kg. Cilvēka asinīs bimatoprosts atrodas galvenokārt plazmā. Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 88% bimatoprosta.

Tad, kad bimatoprosts pēc okulāras lietošanas nokļūst sistēmiskajā asinsritē, bimatoprosts ir galvenā cirkulējošā viela. Pēc tam notiek bimatoprosta oksidācija, N-deetilēšana un glikuronidācija, veidojoties daudz dažādiem metabolītiem.

Bimatoprosta eliminācija notiek galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm, līdz 67% veseliem brīvprātīgajiem intravenozi ievadītās devas izdalījās urīnā, 25% devas izdalījās izkārnījumos. Eliminācijas pusperiods, kas noteikts pēc intravenozas ievades, bija aptuveni 45 minūtes, kopējais asins klīrenss bija 1,5 l/h/kg.

Raksturojums gados vecākiem cilvēkiem

Pēc lietošanas divreiz dienā vidējā AUC_{0-24h} vērtība 0,0634 ng•h/ml bimatoprosta gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus vecām vai vecākām pētāmām personām) bija nozīmīgi lielāka nekā 0,0218 ng•h/ml jauniem veseliem pieaugušajiem. Tomēr šī atrade nav klīniski nozīmīga, jo sistēmiskā iedarbība gados vecākiem un

jaunākiem cilvēkiem pēc okulāras lietošanas bija ļoti maza. Bimatoprost uzkrāšanās asinīs laika gaitā nenotika un drošuma profils gados vecākiem un jaunākiem pacientiem bija līdzīgs.

Timolols

Pēc 0,5% acu pilienu šķīduma lietošanas acīs cilvēkiem, kuriem tiek veikta kataraktas operācija, maksimālā timolola koncentrācija acs šķīdumā vienu stundu pēc lietošanas bija 898 ng/ml. Daļa devas uzsūcas sistēmiski, kur tā plaši metabolizējas aknās. Timolola plazmas pusperiods ir aptuveni 4 - 6 stundas. Timolols daļēji metabolizējas aknās un tā metabolīti izdalās caur nierēm. Timolola plaša saistīšanās ar plazmu nenotiek.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Bimatoprost/Timolol Sandoz

Atkārtotu devu okulārās toksicitātes pētījumos ar bimatoprostu/timololu īpašs risks cilvēkam nav konstatēts. Atsevišķo sastāvdaļu okulārais un sistēmiskais drošuma profils ir labi pierādīts.

Bimatoprosts

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamo kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumos ar grauzējiem pie sistēmiskās iedarbības līmeņa, kas 33 - 97 reizes pārsniedz to, kas cilvēkam tiek sasniegts pēc okulāras lietošanas, konstatēja sugai specifiskus abortus.

Pērtiķiem, 1 gadu katru dienu lietojot acīs bimatoprostu $\geq 0,03\%$ koncentrācijā, pastiprinājās varavīksnenes pigmentācija un radās atgriezeniska ar devu saistīta ietekme uz periokulāriem audiem, kam raksturīga izteikta augšējā un/vai apakšējā rēva un plakstiņu spraugas paplašināšanās. Pastiprināto varavīksnenes pigmentāciju izraisa pastiprināta melanīna veidošanās melanocītos un nevis palielināts melanocītu skaits. Funkcionālas vai mikroskopiskas pārmaiņas saistībā ar periokulāro ietekmi nav novērotas, un periokulāro izmaiņu darbības 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

Nātrijs hlorīds

Nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts

Citronskābes monohidrāts

Koncentrēta sālsskābe vai nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas:

4 nedēļas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Acu pilieni, šķīdums ir iepakots baltās ZBPE pudelītēs ar tumši zilu ABPE skrūvējamu vāciņu un baltu ZBPE pilinātāju un ievietots kartona kastītē.
Katras pudelītes pildījuma tilpums ir 3 ml.

Iepakojuma lielumi:

1, 3 pudelītes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

17-0179

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 1. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 11. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2023