

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vizimaco 0,3 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine vsebuje 0,3 mg bimatoprost in 5 mg timolola (v obliki 6,8 mg timololijskega maleata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosfatov v vsaki kapljici).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna vodna raztopina, brez vidnih delcev.

pH vrednost: od 6,8 do 7,8

Osmolalnost: 290 mOsm/kg $\pm$ 10 % (od 261 do 319 mOsm/kg)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje očesnega tlaka (IOP – *intraocular pressure*) pri odraslih bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali z očesno hipertenzijo, ki se nezadostno odzivajo na topično zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali analogi prostaglandina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje pri odraslih (vključno s starostniki)

Priporočeni odmerek je ena kapljica zdravila Vizimaco v prizadeto oko (očesi) enkrat na dan, zjutraj ali zvečer. Zdravilo je treba uporabljati vsak dan ob istem času.

Podatki iz obstoječe literature za kapljice za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom kažejo, da je pri večernem odmerjanju znižanje IOP lahko učinkovitejše kot pri jutranjem odmerjanju. Vendar pa je pri izbiri jutranjega ali večernega odmerjanja treba upoštevati tudi verjetnost sodelovanja bolnika pri zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik pozabi uporabiti en odmerek, naj zdravljenje nadaljuje z uporabo naslednjega odmerka ob predvidenem času. Odmerek ne sme biti večji od ene kapljice v prizadeto oko (očesi) na dan.

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa niso preučevali. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Če mora bolnik uporabiti več kot eno topično očesno zdravilo, mora vsako vkapati v razmiku najmanj 5 minut.

Z zaprtjem nazolakrimalnega kanala (nazolakrimalno okluzijo) ali očesne veke za 2 minuti se sistemska absorpcija zmanjša. S tem se lahko zmanjša pojavnost sistemskih neželenih učinkov in poveča lokalno delovanje.

Zdravilo Vizimaco kapljice za oko, raztopina je sterilna raztopina, ki ne vsebuje konzervansa. Bolnikom je treba pojasniti, da si morajo pred uporabo zdravila umiti roke in poskrbeti, da konica vsebnika ne pride v stik z očesom ali okoliškimi tkivi, saj bi v tem primeru lahko prišlo do poškodbe očesa.

Bolnikom je treba tudi pojasniti, da lahko pri nepravilnem rokovanju z očesnimi raztopinami pride do njihove kontaminacije z bakterijami, ki so pogoste povzročiteljice očesnih okužb. Uporaba kontaminirane raztopine lahko vodi do resnih poškodb očesa in posledične izgube vida.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Reaktivna bolezen dihal, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi, huda kronična obstruktivna pljučna bolezen.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolnega sinusnega vozla, sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok druge in tretje stopnje, ki ni nadzorovan s spodbujevalnikom. Očitno srčno popuščanje, kardiogeni šok.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot druga topična zdravila za zdravljenje očesnih bolezni se lahko tudi zdravilni učinkovini zdravila Vizimaco (timolol in bimatoprost) absorbirata sistemske. Pri uporabi kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom niso opazili povečane sistemske absorpcije posameznih zdravilnih učinkovin. Zaradi timolola, antagonista adrenergičnih receptorjev beta, se lahko pojavijo enaki srčno-žilni, pljučni in drugi neželeni učinki kot pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Pri topični uporabi v očesu je pojavnost sistemskih neželenih učinkov manjša kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Bolnike z boleznimi srca in ožilja (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino pectoris in srčnim popuščanjem), ki kot hipotenzivno zdravljenje prejemajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, je treba skrbno ovrednotiti in razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Bolnike z boleznimi srca in ožilja je treba spremljati glede znakov poslabšanja teh bolezni in neželenih učinkov.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje uporabljati previdno.

Žilne bolezni

Pri zdravljenju bolnikov s hudimi motnjami/boleznimi periferne cirkulacije (npr. hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je potrebna previdnost.

Bolezni dihal

Pri bolnikih z astmo so po uporabi nekaterih očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta poročali o reakcijah dihal, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma.

Pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) je treba zdravilo Vizimaco uporabljati previdno in le če možna korist prevlada nad možnim tveganjem.

Bolezni endokrinega sistema

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontani hipoglikemiji, ali bolnikih z labilno sladkorno boleznijo je treba antagonist adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, saj lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi znake hipertiroidizma.

Bolezni roženice

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhe oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Pri bolnikih, ki že prejemajo sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, se pri sočasni uporabi timolola učinek na očesni tlak lahko poveča, okrepijo pa se lahko tudi znani učinki sistemskega antagonizma adrenergičnih receptorjev beta. Odziv takšnih bolnikov je treba skrbno spremljati. Uporaba dveh topičnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktične reakcije

Bolniki z atopijo ali hudo anafilaktično reakcijo na različne alergene v anamnezi so med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko bolj odzivni na ponovno izpostavitve takšnim alergenom in neodzivni na običajen odmerek adrenalina, ki se uporablja za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

Pri uporabi zdravil, ki zavirajo nastanek prekatne vodke (npr. timolola, acetazolamida), so poročali o odstopu žilnice po filtracijskih operacijah.

Kirurška anestezija

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo učinke sistemskih agonistov adrenergičnih receptorjev beta, npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti seznanjen s tem, da bolnik prejema timolol.

Bolezni jeter

Pri bolnikih z blago boleznijo jeter v anamnezi ali nenormalnimi izhodiščnimi vrednostmi alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali bilirubina kapljice za oko z bimatoprostom v 24 mesecih niso imele neželenih učinkov na delovanje jeter. Neželeni učinki timolola na delovanje jeter pri njegovi okularni uporabi niso znani.

Oči

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolnika obvestiti o možni periorbitopatiji, povezani s prostaglandinskimi analogi (PAP – prostaglandin analogue periorbitopathy), in povečani pigmentaciji šarenice, saj so to spremembe, ki so jih opazili med zdravljenjem s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa. Nekatere od teh sprememb so lahko trajne in lahko vodijo do zmanjšanja vidnega polja in do razlik v videzu oči, če je zdravljeno le eno oko (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom so poročali o pojavu edema makule, vključno s cistoidnim edemom makule. Pri bolnikih z afakijo, bolnikih s psevdofakijo s poškodovano zadnjo lečno kapsulo in bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za edem makule (npr. pri intraokularni operaciji, okluziji mrežnične vene, vnetni bolezni očesa in diabetični retinopatiji) je zato zdravilo Vizimaco treba uporabljati previdno. Zdravilo Vizimaco je treba uporabljati previdno pri bolnikih z aktivnim intraokularnim vnetjem (npr. uveitisom), ker se lahko vnetje poslabša.

Koža

Na predelih, kjer prihaja do ponavljajočega se stika kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s površino kože, se lahko pojavi rast dlak. Zato je pomembno, da bolnik zdravilo Vizimaco nanaša po navodilih in pazi, da zdravilo ne polzi po licih ali drugih predelih kože.

Druga stanja

Kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa niso raziskali pri bolnikih z vnetnimi stanji očesa, neovaskularnim glavkomom, vnetnim glavkomom, glavkomom z zaprtim zakotjem, prirojenim glavkomom ali glavkomom z zoženim zakotjem.

V študijah z bimatoprostom (0,3 mg/ml) pri bolnikih z glavkomom ali očesno hipertenzijo se je pokazalo, da se lahko učinek na znižanje IOP zmanjša pri pogostejši izpostavljenosti očesa oziroma uporabi več kot 1 odmerka bimatoprost na dan. Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Vizimaco skupaj z drugimi analogi prostaglandina, je treba spremljati spremembe očesnega tlaka.

Bolniki s kontaktno preobčutljivostjo na srebro v anamnezi ne smejo uporabljati tega zdravila, ker lahko kapljice vsebujejo srebro v sledih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebnih študij medsebojnega delovanja s fiksno kombinacijo bimatoprost in timolola niso izvedli.

Obstaja možnost aditivnih učinkov s posledično hipotenzijo in/ali opazno bradikardijo, če se očesna raztopina antagonista adrenergičnih receptorjev beta uporablja skupaj s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, gvanetidinom, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, parasimpatomimetiki, antiaritmiki (vključno z amiodaronom) in glikozidi digitalisa.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom in paroksetinom) in timololom so poročali o potenciranem sistemskem antagonizmu adrenergičnih receptorjev beta (npr. zmanjšanju srčnega utripa, depresiji).

Občasno so poročali o midriazi, ki je nastala pri sočasni uporabi očesnega antagonista adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi fiksne kombinacije bimatoprost/timolol pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Zdravilo Vizimaco se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Bimatoprost

Ni zadostnih kliničnih podatkov o uporabi pri nosečnicah. Študije na živalih so pri visokih odmerkih, ki so bili toksični za matere, pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Timolol

Epidemiološke študije niso pokazale škodljivih učinkov na razvoj ploda, so pa pri peroralni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ugotovili tveganje za upočasnitev intrauterine rasti. Poleg tega so pri novorojencih opazili znake in simptome antagonizma adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če so antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljali do poroda. Če se zdravilo Vizimaco uporablja do poroda, je treba novorojenca prve dni življenja skrbno spremljati. Študije s timololom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, znatno višjih od odmerkov, ki bi se uporabljali v klinični praksi (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Timolol

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bi bila v materinem mleku prisotna zadostna količina, ki bi povzročila klinične simptome antagonizma adrenergičnih receptorjev beta pri dojenčku. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Bimatoprost

Ni znano, če se bimatoprost izloča v materino mleko pri človeku, se pa izloča v mleko pri doječih podganah. Doječe matere zdravila Vizimaco ne smejo uporabljati.

Plodnost

Podatkov o učinkih kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vizimaco ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kot pri vsakem topičnem zdravljenju oči mora bolnik v primeru pojava prehodno zamegljenega vida po vkapanju zdravila počakati z vožnjo ali upravljanjem strojev, dokler se vid ne zbistri.

4.8 Neželeni učinki

Kapljice za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali v klinični študiji, izvedeni s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa, so bili omejeni na tiste, o katerih so poročali že v kliničnih študijah s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom ali s posameznima zdravilnima učinkovinama, bimatoprostom ali timololom. V kliničnih študijah niso opazili novih neželenih učinkov, ki bi bili značilni samo za kapljice za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa.

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa, je bila očesnih in blagih, noben pa ni bil resen. Na osnovi 12-tedenske študije, izvedene z uporabo kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa enkrat na dan, je bil najpogostejši neželeni učinek pri uporabi kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa hiperemija očesne veznice (večinoma komaj zaznavna do blaga in domnevno nevnetne narave), ki se je pojavila pri približno 21 % bolnikov, zdravljenje pa je bilo zaradi nje prekinjeno pri 1,4 % bolnikov.

Tabelaričen seznam neželenih učinkov

Preglednica 1 predstavlja neželene učinke, o katerih so poročali med kliničnimi študijami, izvedenimi s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa in s konzervansom (v razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti), ali v obdobju po začetku trženja.

Pogostnost možnih neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	od $\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki	od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki	$< 1/10.000$

neznana	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti
---------	--

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	neznana	preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki ali simptomi alergijskega dermatitisa, angioedem, očesna alergija
<i>Psihiatrične motnje</i>	neznana	nespečnost ² , nočne more ²
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti	glavobol
	neznana	paragevzija ² , omotica
<i>Očesne bolezni</i>	zelo pogosti	hiperemija očesne veznice
	pogosti	pikčasti keratitis, erozija roženice ² , pekoč občutek ² , draženje očesne veznice ¹ , srbenje očesa, zbadajoč občutek v očesu ² , občutek tujka v očesu, suho oko, rdečina očesne veke, bolečina v očesu, fotofobija, izcedek iz očesa, motnje vida ² , srbenje očesne veke, poslabšanje ostrine vida ² , vnetje veke ² , edem očesne veke, draženje očesa, povečano solzenje, rast trepalnic
	občasni	iritis ² , edem očesne veznice ² , bolečina v očesni vek ² , nenormalen občutek v očesu ¹ , astenopija, trihiza ² , hiperpigmentacija šarenice ² , skrčenje očesne veke ² , sprememba barve (potemnitev) trepalnic ¹
	neznana	cistoidni edem makule ² , otekanje očesa, zamegljen vid ² , očesno nelagodje
<i>Srčne bolezni</i>	neznana	bradikardija
<i>Žilne bolezni</i>	neznana	hipertenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	pogosti	rinitis ²
	občasni	dispneja
	neznana	bronhospazem (predvsem pri bolnikih z obstoječo bronhospastično boleznijo) ² , astma
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosti	pigmentacija očesne veke ² , hirsutizem ² , hiperpigmentacija kože (periokularna)
	neznana	alopecija, razbarvanje kože (periokularno)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	neznana	utrujenost

¹ neželeni učinki, opaženi le pri kapljicah za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa

² neželeni učinki, opaženi le pri kapljicah za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom

Kot druga topično uporabljena očesna zdravila se tudi zdravilo Vizimaco (bimatoprost/timolol) absorbira v sistemski krvni obtok. Zaradi absorpcije timolola se lahko pojavijo podobni neželeni učinki kot pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Pojavnost sistemskih neželenih učinkov je pri topični uporabi v očesu manjša kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri kateri od zdravilnih učinkovin (bimatoprostu ali timololu) in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Vizimaco, so navedeni v preglednici 2 v nadaljevanju:

Preglednica 2

Organski sistem	Neželeni učinek
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	sistemske alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo ¹
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija ¹
<i>Psihiatrične motnje</i>	depresija ¹ , izguba spomina ¹ , halucinacije ¹
<i>Bolezni živčevja</i>	sinkopa ¹ , cerebrovaskularni insult ¹ , povečanje znakov in simptomov miastenije gravis ¹ , parestezija ¹ , cerebralna ishemija ¹
<i>Očesne bolezni</i>	zmanjšana občutljivost roženice ¹ , dvojni vid ¹ , ptoza ¹ , odstop žilnice po filtracijski operaciji (glejte poglavje 4.4) ¹ , keratitis ¹ , blefarospazem ² , krvavitev v mrežnici ² , uveitis ² , periorbitopatija, povezana s prostaglandinskimi analogi (zelo pogosto)
<i>Srčne bolezni</i>	atrioventrikularni blok ¹ , srčni zastoj ¹ , aritmija ¹ , srčno popuščanje ¹ , kongestivno srčno popuščanje ¹ , bolečina v prsnem košu ¹ , palpitacije ¹ , edem ¹
<i>Žilne bolezni</i>	hipotenzija ¹ , Raynaudov fenomen ¹ , mrzle dlani in stopala ¹
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	poslabšanje astme ² , poslabšanje KOPB ² , kašelj ¹
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea ^{1,2} , diareja ¹ , dispepsija ¹ , suha usta ¹ , bolečina v trebuhu ¹ , bruhanje ¹
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	psoriaziformen izpuščaj ¹ ali poslabšanje psoriaze ¹ , kožni izpuščaj ¹
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	bolečina v mišicah ¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	spolna disfunkcija ¹ , zmanjšan libido ¹
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija ^{1,2}
<i>Preiskave</i>	nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter ²

¹ neželeni učinki, opaženi pri timololu

² neželeni učinki, opaženi pri bimatoprostu

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi kapljic za oko, ki vsebujejo fosfate

Zelo redko so poročali o primerih kalcifikacije roženice pri nekaterih bolnikih, ki so imeli hudo poškodovano roženico in so uporabljali kapljice za oči, ki so vsebovale fosfate.

Opis izbranih neželenih učinkov

Periorbitopatija, povezana s prostaglandinskimi analogi (PAP)

Prostaglandinski analogi, vključno z bimatoprostom, lahko povzročijo periorbitalne lipodistrofične spremembe, ki lahko privedejo do poglobitve sulkusa očesne veke, povešenosti veke, enoftalmusa, retrakcije veke, zmanjšanja dermatohalaze in vidnosti inferiornega dela sklere. Spremembe so običajno blage, lahko se pojavijo že po enem mesecu po začetku zdravljenja z zdravilom Vizimaco ter lahko povzročijo zmanjšanje vidnega polja, tudi če bolnik tega ne opazi. Periorbitopatija, povezana s prostaglandinskimi analogi, je povezana tudi s hiperpigmentacijo ali hipopigmentacijo in čezmerno poraščenostjo kože okrog oči. Za vse spremembe so opazili, da so deloma ali v celoti reverzibilne po prekinutvi zdravljenja ali prehodu na drugo zdravljenje.

Hiperpigmentacija šarenice

Hiperpigmentacija šarenice bo verjetno trajna. Pigmentacija se spremeni zaradi povečane vsebnosti melanina v melanocitih in ne zaradi povečanega števila melanocitov. Dolgoročni učinki hiperpigmentacije šarenice niso znani. Sprememba barve šarenice ob uporabi bimatoprostja je lahko nezaznavna nekaj mesecev ali let. Rjava pigmentacija okoli zenice se v prizadetem očesu običajno koncentrično razširi proti periferiji šarenice, ki postane v celoti ali delno bolj rjava. Zdravljenje, kot kaže, ne vpliva na znamenja in pege šarenice. Pri uporabi bimatoprostja 0,3 mg/ml kapljic za oko, raztopine, je bila incidenca hiperpigmentacije šarenice po 12 mesecih 1,5 % in se v naslednjih 3 letih zdravljenja ni povečala.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni verjetno, da bi prišlo do topičnega prevelikega odmerjanja zdravila Vizimaco ali da bi bilo preveliko odmerjanje povezano s toksičnimi učinki.

Bimatoprost

Če se zdravilo Vizimaco pomotoma zaužije, je lahko koristna naslednja informacija: v dvotedenskih študijah pri podganah in miših peroralni odmerki bimatoprost do 100 mg/kg/dan niso povzročili toksičnih učinkov. Ta odmerek, izražen v mg/m², je vsaj 70-krat večji od nenamerne odmerka vsebine ene plastenke zdravila Vizimaco pri otroku s telesno maso 10 kg.

Timolol

Simptomi sistemskega prevelikega odmerjanja timolola vključujejo: bradikardijo, hipotenzijo, bronhospazem, glavobol, omotico, oteženo dihanje in srčni zastoj. Študija pri bolnikih z odpovedjo ledvic je pokazala, da se timolol težko odstranjuje z dializo.

V primeru prevelikega odmerjanja mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za očne bolezni, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vizimaco je sestavljeno iz dveh zdravilnih učinkovin: bimatoprost in timolola. Obe sestavini znižujeta povišan očesni tlak (IOP) s komplementarnim mehanizmom delovanja.

Kombinirani učinek pa prispeva k dodatnemu znižanju povišanega IOP v primerjavi z uporabo vsake sestavine posebej.

Kapljice za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa začnejo delovati hitro.

Bimatoprost je močan očesni antihipertenziv. Je sintetični prostamid, strukturno podoben prostaglandinu F_{2α} (PGF_{2α}), ki ne deluje preko nobenega znanega prostaglandinskega receptorja. Bimatoprost selektivno posnema učinke na novo odkritih biosintetiziranih učinkovin, imenovanih prostamidi. Struktura prostamidnega receptorja še ni bila odkrita. Mehanizem delovanja, s katerim bimatoprost znižuje očesni tlak pri človeku, je povečano iztekanje prekatne vodke skozi trabekularno mrežo in povečan uveoskleralni odtok.

Timolol je neselektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev β₁ in β₂, ki ne deluje pomembno intrinzično simpatikomimetično, neposredno depresivno na miokard ali lokalno anestetično

(membransko-stabilizacijsko). Timolol znižuje IOP z zmanjšanjem nastajanja prekatne vodke. Natančen mehanizem delovanja še ni povsem pojasnjen, verjetno pa gre za zaviranje povečane sinteze cikličnega AMP, povzročene z endogeno stimulacijo adrenergičnih receptorjev beta.

Klinični učinki

V 12-tedenski klinični študiji (dvojno zakrita, randomizirana študija vzporednih skupin) so pri bolnikih z glavkomom ali očesno hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom. Kapljice za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa so bile pri znižanju IOP enako učinkovite (neinferiorne) kot kapljice za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom: zgornja meja 95-% intervala zaupanja razlike med zdravljenjema je bila znotraj predhodno določene meje 1,5 mm Hg v vsaki ovrednoteni časovni točki (0, 2 in 8 ur) pri 12 tednih (za primarno analizo) ter tudi pri 2 in 6 tednih za povprečno spremembo IOP od izhodišča v slabšem očesu (IOP v slabšem očesu se nanaša na oko z višjim povprečnim dnevnim IOP v izhodišču). Pri 12 tednih zgornja meja 95-% intervala zaupanja pravzaprav ni preseгла 0,14 mm Hg.

V obeh skupinah zdravljenja se je pokazalo statistično in klinično pomembno povprečno znižanje IOP od izhodišča v slabšem očesu v vseh ovrednotenih časovnih točkah skozi celotno študijo ($p < 0,001$). V 12-tedenski študiji so povprečne spremembe IOP od izhodišča v slabšem očesu v skupini s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa znašale od -9,16 do -7,98 mm Hg, v skupini s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom pa od -9,03 do -7,72 mm Hg.

Pri uporabi kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa je bila dosežena tudi enakovredna učinkovitost znižanja IOP kot pri uporabi kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom pri IOP v povprečnem in slabšem očesu v vsaki časovni točki spremljanja pri 2, 6 in 12 tednih.

Na osnovi študij s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom učinek zdravila bimatoprost/timolol 0,3 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina na znižanje IOP ni nič manjši od tistega, ki ga dosežemo z zdravljenjem z bimatoprostom (enkrat na dan) in timololom (dvakrat na dan).

Podatki iz obstoječe literature za kapljice za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom kažejo, da je pri večernem odmerjanju znižanje IOP lahko učinkovitejše kot pri jutranjem odmerjanju. Vendar pa je pri izbiri jutranjega ali večernega odmerjanja treba upoštevati tudi verjetnost sodelovanja bolnika pri zdravljenju.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine brez konzervansa pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo bimatoprost/timolol 0,3 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

Koncentracije bimatoprosta in timolola v plazmi so določili pri zdravih osebah v navzkrižni študiji, kjer so monoterapiji primerjali z zdravljenjem s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom. Sistemska absorpcija posameznih sestavin je bila minimalna, na kar sočasno dajanje v obliki kombiniranega zdravila ni vplivalo.

V dveh 12-mesečnih študijah s kapljicami za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom, pri katerih so merili sistemsko absorpcijo, niso opazili kopičenja nobene od posameznih sestavin.

Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* dobro prodira v človeško roženico in beločnico. Po okularni uporabi je sistemska izpostavljenost bimatoprostu zelo nizka in brez kopičenja skozi čas. Po dveh tednih okularne uporabe ene kapljice 0,03-% bimatoprostu enkrat na dan v obe oči so bile najvišje koncentracije v krvi dosežene v 10 minutah po odmerjanju, v 1,5 ure po odmerjanju pa so se zmanjšale pod spodnjo mejo zaznavnosti (0,025 ng/ml). Povprečne vrednosti C_{max} in AUC_{0-24ur} so bile na 7. in 14. dan podobne in so znašale približno 0,08 ng/ml oziroma 0,09 ng•h/ml, kar kaže, da je bila ravnotežna koncentracija dosežena v prvem tednu okularnega odmerjanja.

Bimatoprost se zmerno porazdeli v telesnih tkivih; sistemski volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh je znašal 0,67 l/kg. Pri človeku se bimatoprost v krvi nahaja predvsem v plazmi. Vezava bimatoprostu na plazemske proteine je približno 88 %.

Po vstopu v sistemski obtok po okularni uporabi je bimatoprost glavna snov v obtoku. Bimatoprost je nato podvržen oksidaciji, N-deetilaciji in glukuronidaciji, tako da se tvorijo različne oblike presnovkov.

Bimatoprost se izloča predvsem skozi ledvice. Pri zdravih prostovoljcih se je do 67 % intravenskega odmerka izločilo z urinom, 25 % odmerka pa z blatom. Pri intravenskem dajanju je razpolovni čas izločanja znašal približno 45 minut, popoln očistek iz krvi pa 1,5 l/uro/kg.

Lastnosti pri starostnikih

Po odmerjanju 0,3 mg/ml bimatoprostu dvakrat na dan je bila povprečna vrednost AUC_{0-24ur} 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu pri starostnikih (osebe, stare 65 let ali starejše) pomembno večja od vrednosti 0,0218 ng•h/ml pri mlajših zdravih odraslih.

Ta rezultat pa ni klinično pomemben, ker je sistemska izpostavljenost tako pri starostnikih kot pri mlajših osebah pri okularnem odmerjanju zelo nizka. Kopičenja bimatoprostu v krvi skozi čas niso opazili. Varnostni profil je bil pri starostnikih podoben kot pri mlajših bolnikih.

Timolol

Po okularni uporabi 0,5-% raztopine kapljic za oko je pri ljudeh po operaciji katarakte največja koncentracija timolola v prekatni vodki eno uro po odmerku znašala 898 ng/ml. Del odmerka se absorbira sistemsko in se v velikem obsegu presnovi v jetrih. Razpolovni čas timolola v plazmi je približno od 4 do 6 ur. Timolol se delno presnovi v jetrih, skupaj s svojimi presnovki pa se izloča preko ledvic. Timolol se ne veže v veliki meri na plazemske proteine.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo bimatoprost/timolol 0,3 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

Študije očesne toksičnosti kapljic za oko z bimatoprostom in timololom (0,3 mg/5 mg v 1 ml) v obliki raztopine s konzervansom pri ponavljajočih se odmerkih niso pokazale posebnega tveganja za ljudi. Profila očesne in sistemske varnosti posamezne sestavine sta dobro znana.

Bimatoprost

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Pri študijah na glodavcih je prišlo do za vrsto specifičnih splavov pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila od 33- do 97-krat večja od izpostavljenosti, doseženi pri okularni uporabi pri ljudeh.

Opice, ki so jim 1 leto okularno dajali bimatoprost v koncentraciji $\geq 0,03$ % na dan, so imele povečano pigmentacijo šarenice in reverzibilne, z odmerkom pogojene periokularne učinke, za katere sta bila značilna izrazit zgornji in/ali spodnji sulkus in razširitev palpebralne fisure. Kaže, da je povečanje pigmentacije šarenice posledica večje stimulacije tvorbe melanina v melanocitih in ne povečanja števila melanocitov. Funkcionalnih ali mikroskopskih sprememb, povezanih s periokularnimi učinki, niso opazili. Mehanizem delovanja za periokularne spremembe ni znan.

Timolol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
citronska kislina monohidrat (E330)
natrijev hidroksid (E524) ali/in klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Z mikrobiološkega vidika se lahko zdravilo po prvem odprtju shranjuje največ 28 dni. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Za drugačen čas in pogoje shranjevanja med uporabo zdravila je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml raztopine v beli neprozorni 5-ml plastenki iz polietilena nizke gostote (LDPE) z belo šobo "Novelia" (polietilen visoke gostote (HDPE) in silikon), zaprti z zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE).

Velikost pakiranja: 1 ali 3 plastenke s 3 ml raztopine v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02460/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 5. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 1. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 11. 2023