

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vizimaco 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 0,3 mg bimatoprost i 5 mg timolola (u obliku 6,8 mg timololmaleata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosfata u svakoj kapi).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina

Bistra, bezbojna, vodena otopina, praktički bez čestica.

pH: 6,8 - 7,8

Osmolalnost: 290 mOsm/Kg $\pm$ 10 % (261-319 mOsm/Kg)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s glaukomom širokog kuta ili okularnom hipertenzijom, koji ne pokazuju dostatan odgovor na topikalnu primjenu beta-blokatora ili analoga prostaglandina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučene doze u odraslih (uključujući i osobe starije životne dobi)

Preporučena doza je jedna kap lijeka Vizimaco 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina jedanput dnevno u zahvaćeno oko (oči), ukapana ujutro ili uvečer. Lijek treba koristiti svakoga dana u isto vrijeme.

Postojeći podaci iz literature za bimatoprost/timolol kapi za oko, otopina s konzervansom upućuju da bi večernja doza mogla biti učinkovitija u snižavanju IOT-a od jutarnje doze. Ipak prilikom propisivanja treba uzeti u obzir vjerojatnost prihvatanja kada se uzima u obzir jutarnja ili večernja doza (vidjeti dio 5.1.)

Ako se preskoči jedna doza, terapiju treba nastaviti sljedećom planiranom dozom. Ne smije se prekoračiti doza od jedne kapi dnevno u zahvaćeno oko (oči).

Oštećenje bubrega i jetre

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mg kapi za oko, otopina bez konzervansa nije ispitivana u bolesnika s jetrenim ili bubrežnim oštećenjima. Stoga je potreban oprez prilikom liječenja tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bimatoprost/timolola 0,3 mg/mL + 5 mg/mg kapi za oko, otopina bez konzervansa u djece u dobi manje od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Ako treba koristiti više od jednog topikalnog oftalmološkog lijeka, treba ih primjenjivati u razmacima od najmanje 5 minuta.

Nazolakrimalnom okluzijom ili zatvaranjem vjeđa u trajanju od 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. Na taj se način mogu smanjiti sistemske nuspojave i može se povećati lokalna aktivnost.

Vizimaco kapi za oči, otopina je sterilna otopina koja ne sadrži konzervans.

Bolesnike treba uputiti da prije upotrebe operu ruke i izbjegavaju kontakt vrha spremnika s okom ili okolnim strukturama jer to može prouzročiti ozljedu oka.

Bolesnike također treba uputiti da otopine za oči, ako se nepravilno rukuju, mogu postati onečišćene uobičajenim bakterijama za koje je poznato da uzrokuju okularne infekcije. Ozbiljna oštećenja oka i posljedični gubitak vida mogu proizaći iz upotrebe kontaminiranih otopina.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Reaktivna bolest dišnih puteva, uključujući bronhalnu astmu ili anamnezu bronhalne astme, teška kronična opstruktivna bolest pluća.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora, sinusatrijski blok, atrioventrikularni blok, nekontroliran srčanim elektrostimulatorom. Simptomatsko srčano zatajenje, kardiogeni šok.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod ostalih topikalno primijenjenih oftalmoloških lijekova, djelatne tvari (timolol/bimatoprost) sadržane u kapima Vizimaco mogu se sistemski apsorbirati. Nije zabilježeno povećanje sistemske apsorpcije pojedinih djelatnih tvari kod bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina s konzervansom. Zbog beta-adrenergičke komponente timolola, može doći do pojave istih vrsta kardiovaskularnih, plućnih i ostalih nuspojava kao što je opaženo i kod sistemskih beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji

Bolesnike koji primaju beta-blokatore za liječenje kardiovaskularnih bolesti (npr. koronarne bolesti srca, Prinzmetalove angine i srčanog zatajenja) te hipotenzije, potrebno je kritički procijeniti i razmotriti kod njih liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba pratiti radi znakova pogoršanja tih bolesti ili nuspojava.

Zbog negativnog utjecaja na vrijeme provođenja, beta-blokatori se smiju davati samo uz oprez kod bolesnika sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji

Bolesnike s teškim perifernim cirkulacijskim bolestima/poremećajima (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) treba liječiti s oprezom.

Poremećaji dišnog sustava

Respiratorne reakcije, uključujući smrt uslijed bronhospazma kod bolesnika s astmom prijavljene su nakon primjene određenih oftalmoloških beta-blokatora.

Potrebno je primjenjivati Vizimaco s oprezom kod bolesnika s blagim/umjerenim stupnjem kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.

Endokrini poremećaji

Lijekove koji blokiraju beta-adrenergičke receptore treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji su skloni spontanoj hipoglikemiji ili kod bolesnika s nestabilnim dijabetesom jer beta-blokatori mogu zamaskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu zamaskirati i znakove hipertireoze.

Poremećaji rožnice

Oftalmološki beta-blokatori mogu prouzročiti suhoću očiju. Bolesnike s poremećajima rožnice treba liječiti s oprezom.

Ostali beta-blokatori

Postoji mogućnost pojačavanja djelovanja na intraokularni tlak ili pojačavanja poznatih učinaka sistemske beta-blokade kada se timolol primijeni kod bolesnika koji već uzimaju sistemski beta-blokator. Treba pažljivo motriti odgovor tih bolesnika. Ne preporučuje se primjena dvaju topikalnih beta-adrenergičkih blokatora (vidjeti dio 4.5).

Anafilaktičke reakcije

Tijekom uzimanja beta-blokatora, kod bolesnika s anamnezom atopije ili teške anafilaktičke reakcije na različite alergene, može doći do pojačane reakcije na ponovljeni izazov takvim alergenima i može izostati odgovor na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi u liječenju anafilaktičke reakcije.

Ablacija žilnice

Ablacija žilnice prijavljena je kod primjene supresivne terapije očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon postupaka filtracije.

Kirurška anestezija

Beta-blokirajući oftalmološki preparati mogu blokirati sistemske β -agonističke učinke npr. adrenalina. Anestezijolog mora biti obaviješten kada bolesnik uzima timolol.

Poremećaji jetre

U bolesnika s anamnezom blage jetrene bolesti ili abnormalne razine alanin-aminotrasferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) i/ili bilirubina na početku liječenja, bimatoprost nije izazvao nuspojave na funkciju jetre tijekom 24 mjeseca. Nisu poznate nuspojave izazvane timololom za okularnu primjenu na funkciju jetre.

Poremećaji oka

Prije započinjanja liječenja, bolesnike treba obavijestiti o mogućnosti periorbitopatije povezane s primjenom analoga prostaglandina i povećanoj pigmentaciji šarenice, jer su primijećene tijekom liječenja s bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina bez konzervansa. Neke od ovih promjena mogu biti trajne i mogu dovesti do oštećenja vidnog polja i razlika u izgledu očiju kada se liječi samo jedno oko (vidjeti dio 4.8).

Kod primjene bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina s konzervansom prijavljen je edem makule, uključujući i cistoidni edem makule. Stoga Vizimaco treba koristiti s oprezom kod bolesnika s afakijom, bolesnika s pseudoafakijom s pokidanom stražnjom kapsulom leće, ili kod bolesnika s poznatim faktorom rizika za nastanak edema makule (npr. nakon intraokularnog kirurškog zahvata, okluzije retinalne vene, upalne očne bolesti i bolesnika s dijabetičnom retinopatijom).

Vizimaco treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom intraokularnom upalom (npr. uveitisom) jer se upala može pogoršati.

Koža

Postoji mogućnost pojave rasta dlaka na područjima kože koja su opetovano dolazila u kontakt s bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oči, otopinom. Stoga je važno Vizimaco primjenjivati prema uputama i pritom izbjegavati njegovo curenje niz obraze ili druge dijelove kože.

Ostala stanja

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oči, otopina bez konzervansa nije ispitana kod bolesnika s upalnim stanjima oka, neovaskularnim, upalnim, kongenitalnim glaukomom te glaukomom zatvorenog ili uskog kuta.

U ispitivanjima primjene bimatoprost 0,3 mg/ml u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom utvrđeno je da izlaganje oka više od jednoj dozi bimatoprost dnevno može smanjiti njegov učinak snižavanja intraokularnog tlaka. Bolesnike koji koriste Vizimaco zajedno s drugim analogima prostaglandina treba nadzirati u smislu promjena intraokularnog tlaka.

Bolesnici s kontaktnom preosjetljivošću na srebro u anamnezi ne bi trebali koristiti ovaj proizvod jer izdane kapi mogu sadržavati tragove srebra.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s fiksnom kombinacijom bimatoprost/timolol.

Postoji mogućnost aditivnih učinaka koji rezultiraju hipotenzijom, i/ili izrazitom bradikardijom kada se oftalmološki beta-blokatori u otopini istovremeno primjenjuju s peroralnim blokatorima kalcijских kanala, gvanetidinom, beta-adrenergičkim blokatorima, parasimpatomimeticima, antiaritmicima (uključujući amiodaron) i glikozidima digitalisa.

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporenje pulsa, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Povremeno je prijavljena midrijaza prouzročena istovremenom primjenom oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni fiksne kombinacije bimatoprost/timolola kod trudnica. Vizimaco se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako je to izričito neophodno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Bimatoprost

Nema adekvatnih kliničkih podataka u izloženim trudnoćama. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3).

Timolol

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformativne učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zaostajanja u rastu kada se beta-blokatori primjenjuju peroralno. Osim toga, kada su beta-blokatori davani do poroda, kod novorođenčadi su zabilježeni znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija). Ako se Vizimaco primjenjuje do poroda, potrebno je pažljivo pratiti novorođenče tijekom prvih dana života.

Ispitivanja na životinjama s timololom pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama značajno većim od onih koje se koriste u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Timolol

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskoj dozi timolola u kapima za oko nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutna dovoljna količina da proizvede kliničke simptome beta-blokade u dojenčadi. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Bimatoprost

Nije poznato izlučuje li se bimatoprost u majčino mlijeko u ljudi, ali se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Vizimaco se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o djelovanju bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine bez konzervansa na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vizimaco zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Kao i kod svake druge terapije oka, ako se nakon primjene pojavi prolazna zamagljenost vida, bolesnik treba pričekati da se vid popravi prije upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene u kliničkoj studiji korištenjem bimatoprosta/timolola 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oči, otopina su ograničene na one prethodno prijavljene za bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oči, otopinu koja sadrži konzervans ili za pojedinačne djelatne tvari bimatoprost ili timolol. U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene nove nuspojave specifične za bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopine bez konzervansa.

Većina nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima s bimatoprosta/timolola 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapima za oči, otopina bez konzervansa odnosile su se na oko, bile su blagog oblika i nijedna od njih nije bila ozbiljna. Na temelju 12-mjesečnih kliničkih podataka za bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oči, otopina bez konzervansa, najčešće prijavljena nuspojava bila je hiperemija konjunktive (uglavnom neznatna ili blagog oblika te se smatralo da nije upalne prirode) u približno 21% bolesnika, a koja je kod 1,4% bolesnika dovela do prekida terapije.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja bimatoprosta/timolola 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oči, otopina s i bez konzervansa (unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim) ili nakon stavljanja lijeka na tržište.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je koristeći sljedeće načelo:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
Nepoznato	Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Tablica 1

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Nepoznato	reakcije preosjetljivosti uključujući znakove ili simptome alergijskog dermatitisa, angioedema, očne alergije
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	nesanica ² , noćne more ²
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	glavobolja
	Nepoznato	disgeuzija ² , omaglica
<i>Poremećaji oka</i>	Vrlo često	hiperemija konjunktive
	Često	točkasti keratitis, erozija rožnice ² , osjećaj pečenja ² , iritacija konjunktive ¹ , svrbež oka, osjećaj bockanja u oku ² , osjećaj stranog tijela, suho oko, eritem vjeđe, bol u oku, fotofobija, iscjedak iz oka, smetnje vida ² , svrbež vjeđe, pogoršanje oštine vida ² , blefaritis ² , edem vjeđe, iritacija oka, pojačano suženje, rast trepavica.
	Manje često	iritis ² , edem konjunktive ² , bol vjeđa ² , abnormalni osjećaj u oku ¹ , astenopija, trihijaza ² , hiperpigmentacija šarenice ² , periorbitalne promjene i promjene na vjeđi povezane s periorbitalnom masnom atrofijom i zatezanjem kože koje rezultiraju produbljivanjem sulcusa vjeđe, ptozom vjeđe, enoftalmusom, lagoftalmusom i povlačenjem vjeđe ^{1&2} , promjena boja trepavica (tamnjenje) ¹ .
	Nepoznato	cistoidni makularni edem ² , oticanje oka, zamućen vid ² , osjećaj nelagode u oku
<i>Srčani poremećaji</i>	Nepoznato	bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nepoznato	hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Često	rinitis ²
	Manje često	dispneja

	Nepoznato	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičnom bolešću) ² , astma
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	pigmentacija vjeđa ² , hirsutizam ² , hiperpigmentacija kože (periokularno)
	Nepoznato	alopecija ² , hiperpigmentacija kože (periokularno)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Nepoznato	umor

¹ nuspojave zabilježene samo s bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopinom bez konzervansa

² nuspojave zabilježene samo s bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopinom s konzervansom

Kao i kod ostalih topikalno primijenjenih oftalmoloških lijekova, Vizimaco (bimatoprost/timolol) se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Apsorpcija timolola može prouzročiti slične nuspojave kao i kod sistemskih beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Dodatne nuspojave opažene s jednom od djelatnih tvari (bimatoprost ili timolol), i koje bi se također mogle pojaviti s lijekom Vizimaco navedene su u Tablici 2:

Tablica 2

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	sistemske alergijske reakcije uključujući anafilaksiju ¹
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	hipoglikemija ¹
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	depresija ¹ , gubitak pamćenja ¹ , halucinacije ¹
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	sinkopa ¹ , cerebrovaskularni inzult ¹ , pojačanje znakova i simptoma miastenije gravis ¹ , parestezije ¹ , ishemija mozga ¹
<i>Poremećaji oka</i>	smanjena osjetljivost rožnice ¹ , diplopija ¹ , ptoza ¹ , ablacija žilnice nakon filtracijske operacije (vidjeti dio 4.4) ¹ , keratitis ¹ , blefarospazam ² , retinalno krvarenje ² , uveitis ² , periorbitopatija povezana s analozima prostaglandina (vrlo često)
<i>Srčani poremećaji</i>	atrioventrikularni blok ¹ , srčani zastoj ¹ , aritmija ¹ , srčano zatajenje ¹ , kongestivno srčano zatajenje ¹ , bol u prsištu ¹ , palpitacije ¹ , edem ¹
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija ¹ , Raynaudov fenomen ¹ , hladne ruke i stopala ¹
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	pogoršanje astme ² , pogoršanje KOPB-a ² , kašalj ¹
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina ^{1,2} , dijareja ¹ , dispepsija ¹ , suhoća usta ¹ , bol u abdomenu ¹ , povraćanje ¹ ,
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	osip koji nalikuje psorijazi ¹ ili egzacerbacija psorijaze ¹ , osip kože ¹

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mijalgija ¹
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	poremećaj seksualne funkcije ¹ , smanjen libido ¹
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu</i>	astenija ^{1,2}
<i>Pretrage</i>	abnormalni rezultati jetrenih proba (LFT) ²

¹ nuspojave opažene kod timolola

² nuspojave opažene kod bimatoprost

Nuspojave zabilježene u kapima za oči koje sadrže fosfat

Slučajevi kalcifikacije rožnice zabilježeni su vrlo rijetko u vezi s uporabom kapi za oči koje sadrže fosfat u nekih pacijenata sa značajno oštećenom rožnicom.

Opis odabranih nuspojava

Periorbitopatija povezana s analogima prostaglandina (engl. *Prostaglandin analogue periorbitopathy*, PAP)

Analozi prostaglandina uključujući bimatoprost mogu izazvati periorbitalne lipodistrofične promjene koje mogu dovesti do produbljivanja sulkusa kapka, ptoze, enoftalmusa, povlačenja kapaka, involucije dermatohalaze i donjeg skleralnog prikaza. Promjene su obično blage, mogu se pojaviti već mjesec dana nakon početka liječenja s lijekom Vizimaco i mogu uzrokovati oštećenje vidnog polja čak i ako pacijent to nije primijeti. PAP je također povezan s periokularnom hiperpigmentacijom ili diskoloracijom i hipertrihozom. Uočeno je da su sve promjene djelomično ili potpuno reverzibilne nakon prekida liječenja ili prijelaza na alternativno liječenje.

Hiperpigmentacija šarenice

Povećana pigmentacija šarenice vjerojatno će biti trajna. Promjena pigmentacije je posljedica povećanog sadržaja melanina u melanocitima, a ne povećanja broja melanocita. Dugoročni učinci povećane pigmentacije šarenice nisu poznati. Promjene boje šarenice uočene pri oftalmološkoj primjeni bimatoprost možda neće biti vidljive nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Obično se smeđa pigmentacija oko zjenice širi koncentrično prema periferiji šarenice i cijela šarenica ili dijelovi postaju smečkastiji. Čini se da tretman ne utječe na nevus niti pjegice šarenice. Nakon 12 mjeseci, incidencija hiperpigmentacije šarenice uz bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oči, otopina bila je 1,5% i nije se povećala nakon 3 godine liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Topikalno predoziranje Vizimacom nije vjerojatno, kao ni njegova povezanost s toksičnošću.

Bimatoprost

Ako dođe do nehotične ingestije Vizimacom, mogu biti korisne sljedeće informacije: u dvotjednim ispitivanjima na štakorima i miševima, peroralne doze bimatoprost do 100 mg/kg/dan nisu prouzročile nikakvu toksičnost. Ta doza, izražena kao mg/m², najmanje je 70 puta veća od slučajno progutane doze jedne bočice bimatoprost/timolola u djeteta od 10 kg.

Timolol

Simptomi sistemskog predoziranja timololom uključuju: bradikardiju, hipotenziju, bronhospazam, glavobolju, omaglicu, manjak zraka i srčani zasto. Ispitivanje na bolesnicima sa zatajivanjem bubrega pokazalo je da se timolol ne dijalizira lako.

Ako dođe do predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, beta-blokatori, ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Vizimaco se sastoji od dvije djelatne tvari: bimatoprost i timolola. Te dvije komponente snižavaju povišeni intraokularni tlak (IOT) komplementarnim mehanizmima djelovanja, a njihov kombinirani učinak rezultira dodatnim smanjenjem IOT-a u usporedbi s primjenom samo jedne od komponenti.

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa djeluje vrlo brzo nakon primjene.

Bimatoprost je potentna očna hipotenzivna djelatna tvar. Radi se o sintetskom prostamidu, strukturno srodnom prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) koji ne djeluje kroz poznate prostaglandinske receptore.

Bimatoprost selektivno imitira učinke novootkrivenih biosintetiziranih tvari koje se nazivaju prostamidi. Struktura prostamidskog receptora, međutim, još nije identificirana. Mehanizam djelovanja kojim bimatoprost snižava intraokularni tlak u čovjeka je povećanje istjecanja očne vodice kroz trabekularno tkivo i poboljšanje uveoskleralnog istjecanja.

Timolol je tvar koja neselektivno blokira β_1 i β_2 adrenergične receptore i koja nema značajnu intrinzičnu simpatomimetsku aktivnost, ne izaziva izravnu depresiju miokarda niti ima lokalni anestetski učinak (stabilizacijom membrane). Timolol snižava IOT smanjivanjem stvaranja očne vodice. Precizni mehanizam djelovanja nije jasno utvrđen, no vjerojatno se radi o inhibiciji povećane sinteze cikličnog AMP prouzročene endogenom beta-adrenergičkom stimulacijom.

Klinička djelotvornost

U 12-tjednom (dvostruko slijepo, randomizirano, paralelna skupina) kliničkom ispitivanju uspoređivala se učinkovitost i sigurnost primjene bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa, bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina s konzervansom u bolesnika s glaukomom ili povišenim intraokularnim tlakom. Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa nije bila manje učinkovita u snižavanju IOT-a: gornja granica intervala pouzdanosti od 95% razlikovanja između ispitivanih skupina bila je unutar predefinirane granice od 1,5 mmHg u svakoj vremenskoj točki mjerenja (nakon 0, 2 i 8 sati) u 12. tjednu (za primarnu analizu), te u 2. i 6. tjednu za srednju vrijednost promjene IOT-a u lošijem oku u odnosu na polazne vrijednosti (oko s lošijim IOT-om smatra se oko u kojem je na početku ispitivanja izmjeren viši srednji dnevni IOT). Zapravo, gornja granica za 95% CI nije prelazila 0,14 mm Hg u 12. tjednu.

U obje ispitivane skupine zabilježen je statistički i klinički značajan srednje pad vrijednost IOT-a u odnosu na polazne vrijednosti u lošijem oku u svim vremenskim točkama mjerenja tijekom ispitivanja ($p < 0,001$). Srednja promjena IOT-a u odnosu na polazne vrijednosti u lošijem oku kretala se između -9,16 i -7,98 mm Hg za skupinu koja je primala bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopinu bez konzervansa i -9,03 i -7,72 mm Hg za skupinu koja je primala bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina s konzervansom tijekom 12-tjednog ispitivanja.

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa bila je također jednako učinkovit kao i bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa u snižavanju intraokularnog tlaka u prosječnom i lošijem oku u svim vremenskim točkama kontrolnog mjerenja u 2., 6. i 12. tjednu.

Na temelju ispitivanja bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa, djelotvornost u snižavanju IOT-a bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine nije manja od djelotvornosti koja se postiže kombiniranom terapijom bimatoprostom (jednom dnevno) i timololom (dvaput dnevno).

Postojeći podaci iz literature upućuju da bi večernja doza bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine bez konzervansa mogla biti učinkovitija u snižavanju IOT-a od jutarnje doze. Ipak prilikom propisivanja treba uzeti u obzir kada je vjerojatnije da će bolesnik propisani lijek primijeniti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine bez konzervansa u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina bez konzervansa

Koncentracije bimatopropa i timolola u plazmi utvrđene su u studiji s križnom zamjenom skupina u kojoj su uspoređivana monoterapijska primjena s primjenom bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine s konzervansom u zdravih osoba. Sistemska apsorpcija pojedinih komponenti bila je minimalna i nije na nju utjecala zajednička primjena u jedinstvenom pripravku.

U dvije 12-mjesečne studije bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina s konzervansom u kojima se mjerila sistemska apsorpcija, nije opažena akumulacija bilo koje pojedine komponente.

Bimatoprost

Bimatoprost dobro penetrira kroz ljudsku rožnicu i bjeloočnicu u in vitro uvjetima. Nakon primjene u oko, sistemska ekspozicija bimatoprostu je vrlo niska bez akumulacije tijekom vremena. Nakon primjene u oba oka po jednu kap 0,03% bimatopropa jednom dnevno tijekom dva tjedna, koncentracije u krvi dosegle su vrhunac unutar 10 minuta od davanja doze i padale su do razine niže od detekcije (0,025 ng/ml) unutar 1,5 sata nakon primjene. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC 0-24h bile su slične 7. i 14. dana i to otprilike 0,08 ng/ml odnosno 0,09 ng•h/ml, što naznačuje da je postignuta stabilna koncentracija lijeka tijekom prvog tjedna okularne primjene.

Bimatoprost se umjereno distribuira po tjelesnim tkivima te je sistemski volumen distribucije u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 0,67 l/kg. U ljudskoj krvi, bimatoprost se većinom nalazi u plazmi. Vezivanje bimatopropa na proteine plazme iznosi otprilike 88%.

Nakon primjene u oko, kada dostigne sistemska cirkulaciju, bimatoprost je glavna tvar koja cirkulira u tijelu. Bimatoprost zatim podliježe oksidaciji, N-deetilaciji i glukuronidaciji uz stvaranje različitih metabolita.

Bimatoprost se primarno eliminira bubrežnim izlučivanjem, do 67% intravenske doze primijenjene na zdravim dobrovoljcima izlučilo se u mokraći, a 25% doze izlučilo se u fecesu. Poluvrijeme eliminacije, utvrđeno nakon intravenske primjene, bilo je otprilike 45 minuta; ukupni krvni klirens bio je 1,5 l/h/kg.

Osobitosti u osoba starije životne dobi

Nakon primjene doze bimatopropa 0,3 mg/ml dvaput dnevno, srednja vrijednost AUC_{0-24h} od 0,0634 ng•h/ml bimatopropa u starijih osoba (ispitanici od 65 godina naviše) bila je značajno viša nego 0,0218 ng•h/ml u mladim i zdravim odraslim osoba.

Međutim, ti rezultati nisu klinički relevantni jer je sistemska ekspozicija i kod starijih i kod mladih

ispitanika ostala vrlo nisko nakon okularne primjene. Nije došlo do akumulacije bimatoprost u krvi tijekom vremena, a sigurnosni profil bio je sličan u starijih i mlađih bolesnika.

Timolol

Nakon okularne primjene 0,5% otopine kapi za oko bolesnicima koji su podvrgnuti operaciji katarakte, najviša koncentracija timolola bila je 898 ng/ml u očnoj vodici jedan sat nakon primjene. Dio doze je apsorbiran sistemski, gdje je u velikoj mjeri metaboliziran u jetri. Poluvrijeme timolola u plazmi je otprilike 4 do 6 sati. Timolol se djelomično metabolizira u jetri, a izlučuje se, zajedno sa svojim metabolitima, putem bubrega. Timolol nije u većoj mjeri vezan za plazmu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina

Ispitivanja okularne toksičnosti ponovljenih doza bimatoprost/timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine s konzervansom ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Dobro su utvrđeni okularni i sistemski sigurnosni profili pojedinih komponenti.

Bimatoprost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Ispitivanja na glodavcima rezultirala su pobačajima koji su specifični za vrstu pri sistemskim razinama izloženosti 33 do 97 puta većim od onih postignutih u ljudi nakon okularne primjene.

Majmuni kojima su u oko davane koncentracije bimatoprost od $\geq 0,03\%$ dnevno tijekom 1 godine imali su povećanu pigmentaciju šarenice i reverzibilne periokularne učinke vezane uz dozu karakterizirane prominentnim gornjim i/ili donjim sulkusom i proširenjem palpebralne fisure. Povećana pigmentacija šarenice vjerojatno je prouzročena pojačanom stimulacijom proizvodnje 22 melanina u melanocitima, a ne povećanjem broja melanocita. Nisu primijećene nikakve funkcionalne niti mikroskopske promjene povezane uz periokularne učinke, a sam mehanizam djelovanja kod periokularnih promjena nije poznat.

Timolol

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
citratna kiselina hidrat E330
natrijev hidroksid E524 i/ili kloridna kiselina E507 (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

S mikrobiološkog stajališta, nakon prvog otvaranja, proizvod se može čuvati najviše 28 dana. Nisu

potrebni posebni uvjeti skladištenja. Za ostala vremena i uvjete skladištenja u uporabi odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Za uvjete čuvanja nakon otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml otopine u bijeloj neprozirnoj LDPE bočici od 5 ml i bijeloj mlaznici Novelia (HDPE i silikon) s bijelim HDPE zatvaračem.

Veličine pakiranja: 1 ili 3 bočice s 3 ml otopine u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch + Lomb Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-235696699

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. listopada 2020.
Datum obnove odobrenja: 24. siječnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. lipnja 2025.