

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vizimaco 0,3 mg/ml + 5 mg/ml
očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu a 5 mg timololu (čo zodpovedá 6,8 mg timolólium-hydrogen-maleátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Hydrogenfosforečnan disodný, heptahydrát 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosforečnanov v jednej kvapke)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky

Číry, bezfarebný vodný roztok, prakticky bez častíc.

pH: 6.8-7.8

Osmolalita: 290 mOsm / kg \pm 10 % (261-319 mOsm / kg)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo vnútroočnou hypertenziou, ktorí nedostatočne reagujú na liečbu lokálnymi betablokátormi alebo analógmi prostaglandínu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých (vrátane starších osôb)

Odporúčaná dávka je jedna kvapka lieku Vizimaco do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne buď ráno alebo večer. Dávka sa má podávať každý deň v rovnakom čase.

Z údajov o lieku bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očných roztokových kvapiek s obsahom konzervačných látok v existujúcej literatúre vyplýva, že večerná dávka dokáže účinnejšie znižovať VOT ako raňajšia dávka. Pri voľbe raňajšieho alebo večerného dávkovania však treba zohľadniť pravdepodobnosť dodržiavania liečby (pozri časť 5.1).

Ak sa vynechá jedna dávka, liečba musí pokračovať ďalšou plánovanou dávkou. Dávkovanie jedenkrát denne do postihnutého oka (očí) sa nemá prekročiť.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky bez konzervačných látok sa neskúšal u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Preto sa má u týchto pacientov používať so zvýšenou opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, každý z nich sa musí podať s časovým odstupom najmenej 5 minút.

Systémová absorpcia klesá, ak sa používa nazolakrimálna oklúzia alebo pri zatvorení očných viečok na 2 minúty. Môže to spôsobiť pokles systémových vedľajších účinkov a nárast lokálnej aktivity.

Vizimaco očné roztokové kvapky je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačné látky. Pacienti majú byť poučení, aby si pred použitím umyli ruky a zabránili tomu, aby sa hrot viacdávkového obalu dotkol oka alebo oblasti okolo oka, čo by mohlo spôsobiť zranenie oka.

Pacienti majú byť tiež poučení, že očné roztoky, ak sa s nimi nesprávne manipuluje, sa môžu kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú očné infekcie. Použitie kontaminovaných roztokov môže spôsobiť vážne poškodenie očí a následnú stratu videnia.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reakčná choroba dýchacích ciest vrátane prieduškovej astmy alebo predchádzajúcej prieduškovej astmy, ťažká chronická obštrukčná pľúcna choroba.
- Sínusová bradykardia, syndróm chorého sínusu, sinoatriálna blokáda, atrioventrikulárny blok druhého alebo tretieho stupňa, nekontrolovaných kardiostimulátorom. Zjavné zlyhanie srdca, kardiogénny šok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tak ako ostatné lokálne aplikované očné lieky, aj liečivá bimatoprost/timolol sa môžu vstrebávať systémovo. Žiadne zvýšenie systémového vstrebávania individuálnych účinných látok sa nepozorovalo u očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml s obsahom konzervačných látok. Vzhľadom na beta-adrenergnú zložku timolol, môžu sa vyskytnúť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pľúcnych a iných nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickej aplikácii oftalmických liekov je nižší ako v prípade systémového podávania. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Kardiovaskulárne ochorenia

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. koronárna choroba srdca, Prinzmetalova angina pectoris a srdcové zlyhanie) a užívajúcich hypotenznú liečbu betablokátormi sa má vykonať kritické hodnotenie a posúdiť možnú liečbu inými liečivami.

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa musia sledovať prejavy zhoršenia stavu týchto ochorení a prejavy nežiaducich reakcií.

Pre negatívne účinky na čas srdcovej kondukcie sa betablokátory majú podávať len s opatrnosťou pacientom s prvým stupňom srdcovej blokády.

Cievne ochorenia

Pacienti so závažnou poruchou/ochoreniami periférneho obehu (napr. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení s opatrnosťou.

Respiračné ochorenia

Po podaní niektorých oftalmických betablokátorov boli hlásené dýchacie reakcie vrátane úmrtia spôsobeného bronchospazmom u pacientov s astmou.

Vizimaco má byť používaný s opatrnosťou u pacientov s miernou/strednou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a iba v prípade, ak potenciálny prínos liečby prevažuje potenciálne riziko.

Poruchy endokrinného systému

Lieky typu betaadrenergických blokátorov treba podávať s opatrnosťou pacientom so spontánnou hypoglykémiou alebo pacientom s nestabilnou formou diabetes, pretože betablokátory môžu zastierať prejavy a symptómy akútnej hypoglykémie.

Betablokátory môžu zastierať prejavy hypertyreoidizmu.

Ochorenie rohovky

Oftalmické betablokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti trpiaci ochorením rohovky majú byť liečení s opatrnosťou.

Iné betablokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej betablokády môžu byť zosilnené, ak je timolol podaný pacientom, ktorí už užívajú systémový betablokátor. Reakciu týchto pacientov je potrebné veľmi dôkladne sledovať. Použitie dvoch topických betaadrenergických blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Ak užívajú betablokátory pacienti s anamnézou atopie alebo ťažkej anafylaktickej reakcie na rôzne alergény, môžu viac reagovať pri opakovanom vystavení týmto alergénom a nemusia reagovať na zvyčajnú dávku adrenalínu používanú na liečenie anafylaktických reakcií.

Odlúpenie cievovky

Odlúpenie cievovky bolo pozorované pri podávaní vodnej supresívnej liečby (napr. timolol, acetazolamid) po vykonaní filtrácie.

Chirurgická anestézia

Betablokujúce oftalmologické prípravky môžu blokovať účinky systémových betaagonistov, napr. adrenalínu. Anestéziológ musí byť informovaný, ak pacient používa timolol.

Účinky na pečeň

U pacientov, ktorí v minulosti prekonali ľahké ochorenie pečene alebo mali abnormálne hodnoty alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo východiskovej hodnoty bilirubínu, nemal bimatoprost žiadne škodlivé účinky na funkciu pečene minimálne po dobu 24 mesiacov. Nie sú známe žiadne škodlivé účinky očného timololu na funkciu pečene.

Účinky na oči

Pred začiatkom liečby musí byť pacient informovaný o možnom vzniku periorbitopatie spôsobenej analógi prostaglandínu (prostaglandin analogue periorbitopathy, PAP) zvýšenej hnedej pigmentácii dúhovky, keďže tieto javy sa pozorovali v priebehu liečby očnými roztokovými kvapkami bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok. Niektoré z týchto zmien môžu byť trvalé a môžu viesť k narušeniu zorného poľa a k rozdielnemu vzhľadu očí, pokiaľ bolo liečené len jedno z nich (pozri časť 4.8).

Makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému bol hlásený počas liečby bimatoprostom/timolol s obsahom konzervačných látok. Vizimaco sa preto má používať s opatnosťou u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s trhlinou zadného puzdra šošovky alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre makulárny edém (napr. vnútroočný chirurgický zákrok, oklúzia žily sietnice, zápalové očné ochorenie a diabetická retinopatia).

Vizimaco sa má používať s opatnosťou u pacientov s aktívnym vnútroočným zápalom (napr. uveitídou), pretože zápal sa môže exacerbovať.

Koža

Existuje možnosť rastu chĺpkov v oblasti, kde očné roztokové kvapky bimatoprostu/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml opakovane prichádza do kontaktu s povrchom kože. Vizimaco je preto dôležité aplikovať podľa návodu a zabrániť jeho stekaniu na líce alebo iné oblasti kože.

Ďalšie stavy

Očné roztokové kvapky bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok sa neskúšali u pacientov s očnými zápalovými stavmi, neovaskularizáciou, zápalmi, glaukómom so zavretým uhlom, kongenitálnym glaukómom a glaukómom s úzkym uhlom.

V štúdiách s bimatoprostom 0,3 mg/l u pacientov s glaukómom alebo vysokým vnútroočným tlakom sa preukázalo, že častejšia expozícia oka viac ako 1 dávke bimatoprostu denne môže znížiť účinok spočívajúci v znižovaní VOT. Pacienti používajúci Vizimaco s inými analógmi prostaglandínu musia byť monitorovaní, či u nich nedochádza k zmene vnútroočného tlaku.

Pacienti s precitlivosťou na striebro v anamnéze nemajú tento liek používať, pretože očné roztokové kvapky môžu obsahovať stopy striebra.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie fixnej kombinácie bimatoprostu/timololu.

Existuje potenciál dodatočných účinkov, ktoré vedú k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii, keď sa roztok oftalmických betablokátorov podáva súbežne s perorálnymi blokátormi kalciového kanála, guanetidínom, betaadrenergnými blokátormi, parasympatomimetikami, antiarytmikami (vrátane amiodarónu) a digitalisovými glykozidmi.

Zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená srdcová frekvencia, depresia) bola hlásená počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timolol. Mydriáza v dôsledku súbežného podávania oftalmických betablokátorov a adrenalínu (epinefrín) bola hlásená len príležitostne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fixnej kombinácie liečiva bimatoprost/timolol u gravidných žien. Vizimaco sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne nevyhnutné. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Bimatoprost

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku tohto lieku. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých maternotoxických dávkach (pozri časť 5.3).

Timolol

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformatívne účinky, ale preukázali riziko oneskorenia vnútromaternicového rastu v prípade, že sa betablokátoři podávajú perorálne. Okrem toho boli u novorodenca pozorované prejavy a symptómy betablokády (napr. bradykardie, hypotenzie, ťažkosti s dýchaním a hypoglykémie), keď sa betablokátoři podávali až do pôrodu. Ak sa podáva liek Vizimaco

až do pôrodu, musí byť novorodenec v prvých dňoch života starostlivo monitorovaný. Štúdie s timololom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri dávkach značne vyšších ako dávky, ktoré by sa použili v klinickej praxi (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Timolol

Betablokátory sa vylučujú do ľudského materského mlieka. V liečebných dávkach timololu vo forme očných kvapiek je však málo pravdepodobné, že sa budú v ľudskom materskom mlieku vyskytovať v dostatočnom množstve, aby vyvolali klinické príznaky betablokády u novorodenca. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Bimatoprost

Nie je známe, či sa bimatoprost vylučuje do ľudského materského mlieka, ale vylučuje sa do mlieka potkanov. Vizimaco sa nemá podávať dojčiacim ženám.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch Vizimaco bez konzervačných látok na fertilitu u človeka.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vizimaco má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Ak, rovnako ako po inej očnej liečbe, vznikne po podaní prechodné rozmazané videnie, pacient má pred vedením motorového vozidla alebo obsluhou strojov počkať, kým sa zrak nevyjasní.

4.8 Nežiaduce účinky

Bimatoprost/Timolol 03 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách s použitím očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok, boli obmedzené na tie, ktoré boli skôr hlásené pre bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml s obsahom konzervačných látok, alebo pre jednotlivé liečivá bimatoprost a timolol. V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce účinky špecifické pre použitie očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok

Väčšina nežiaducich účinkov hlásených v klinických štúdiách s použitím očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok, sa týkala očí, boli iba mierne a žiadne neboli vážne. Na základe 12-týždňových klinických údajov s použitím očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml bez konzervačných látok, bola najčastejším hláseným nežiaducim účinkom konjunktívna hyperémia (väčšinou v náznakoch alebo mierna a považovaná za nezápaloú) zhruba u 21 % pacientov, ktorá viedla k prerušeniu liečby u 1,4 % pacientov.

Zoznam nežiaducich účinkov tabuľkovou formou

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené počas klinických štúdií so všetkými formami (s obsahom/bez obsahu konzervačných látok) očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml (v rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti) alebo v postmarketingovom období.

Uvedená frekvencia možných nežiaducich účinkov je definovaná podľa nasledujúcej konvencie.

Veľmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100 až <1/10
Menej časté	≥1/1 000 až <1/100
Zriedkavé	≥1/10 000 až <1/1 000
Veľmi zriedkavé	<1/10 000
Neznáme	Frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Neznáme	Hypersenzitívne reakcie vrátane prejavov alebo symptómov alergickej dermatitídy, angioedému, očnej alergie
<i>Psychické poruchy</i>	Neznáme	Nespavosť ² , nočné mory ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy
	Neznáme	Porucha chuti ² , závraty
<i>Poruchy oka</i>	Veľmi časté	Hyperémia spojoviek
	Časté	Bodkovitá keratitída, erózia rohovky ² , pálenie očí ² , podráždenie spojovky ¹ , svrbenie oka, páľčivá bolesť očí ² , pocit cudzieho telesa, suchosť oka, erytém viečok, bolesť oka, fotofóbia, výtok z oka, zrakové poruchy ² , svrbenie viečok, zhoršenie zrakovej ostrosti ² , blefaritída ² , edém viečok, podráždenie oka, zvýšené slzenie, rast mihalníc
	Menej časté	Iritída ² , spojivkový edém ² , bolesť viečok ² , abnormálny pocit v oku ¹ , astenopia, trichiáza ² , hyperpigmentácia dúhovky ² , , retrakcia viečok ² , zmena sfarbenia mihalníc (stmavnutie) ¹ .
	Neznáme	Cystoidný makulárny edém ² , opuch oka, rozmazané videnie ² , očný diskomfort
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Neznáme	Bradykardia
<i>Poruchy ciev</i>	Neznáme	Hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	Rinitída ²
	Menej časté	Dyspnoe
	Neznáme	Bronchospazmus (prevažne u pacientov s už existujúcou bronchospastickou chorobou) ² , astma
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Pigmentácia viečok ² , hirzutizmus ² , hyperpigmentácia kože (v okolí očí).
	Neznáme	Alopécia, zmena farby kože (v okolí očí)

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Neznáme	Únava
---	---------	-------

¹ nežiaduce reakcie pozorované len pri forme Bimatoprost/Timolol 0.3 mg/mL + 5 mg/mL očné roztokové kvapky bez konzervačných látok

² nežiaduce reakcie pozorované len pri forme Bimatoprost/Timolol 0.3 mg/mL + 5 mg/mL očné roztokové kvapky s konzervačnými látkami.

Rovnako ako iné topicky aplikované oftalmické lieky i Vizimaco sa absorbuje do systémového obehu. Absorpcia timololu môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky ako v prípade systémových betablokátorov. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickej aplikácii oftalmických liekov je nižší, ako v prípade systémového podávania. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Dodatocné nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri niektorom z liečiv (bimatoprost alebo timolol) a môžu sa potenciálne vyskytnúť i pri Vizimaco, sú uvedené v tabuľke 2:

Tabuľka 2

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie ¹
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia ¹
<i>Psychické poruchy</i>	Depresia ¹ , strata pamäti ¹ , halucinácie ¹
<i>Poruchy nervového systému</i>	Synkopa ¹ , cerebrovaskulárna príhoda ¹ , zvýšené prejavy a symptómy ťažkej myastenie ¹ , parestézia ¹ , mozgová ischémia ¹
<i>Poruchy oka</i>	Znížená citlivosť rohovky ¹ , diplopia ¹ , ptóza ¹ , odlúpenie cievy po filtračnej chirurgii (pozri časť 4.4) ¹ , keratitída ¹ , blefarospazmus ² , sietnicové krvácanie ² , uveitída ² , periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu (veľmi časté)
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Atrioventrikulárna blokáda ¹ , zástava srdca ¹ , arytmia ¹ , zlyhanie srdca ¹ , kongestívne zlyhanie srdca ¹ , bolesť na hrudi ¹ , palpitácie ¹ , edém ¹
<i>Poruchy ciev</i>	Hypotenzia ¹ , Raynaudov fenomén ¹ , studené ruky a nohy ¹
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Exacerbácia astmy ² , exacerbácia CHOCHP ² , kašeľ ¹
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Nauzea ^{1,2} , hnačka ¹ , dyspepsia ¹ , sucho v ústach ¹ , bolesť brucha ¹ , vracanie ¹
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Psoriatiformná vyrážka ¹ alebo exacerbácia psoriázy ¹ , kožná vyrážka ¹
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Myalgia ¹
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Sexuálna dysfunkcia ¹ , znížené libido ¹
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Asténia ^{1,2}
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Abnormálne testy funkcie pečene

¹ nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe timololom

² nežiaduce reakcie pozorované pri terapii bimatoprostom

Nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní očných kvapiek obsahujúcich fosfát

U niektorých pacientov s výrazne poškodenou rohovkou boli hlásené veľmi zriedkavé prípady kalcifikácie rohovky v súvislosti s použitím očných kvapiek obsahujúcich fosfát.

Popis vybraných nežiadúcich reakcií

Periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu (PAP)

Analógy prostaglandínu, vrátane bimatoprostu, môžu vyvolať periorbitálne lipodystrofické zmeny, ktoré môžu viesť k prehĺbeniu ryhy očného viečka, ptóze, enoftalmu, retrakcii očného viečka, k involúcií dermatochalázy a odhaleniu skléry v spodnej časti oka. Zmeny sú zvyčajne nepatrné, môžu sa vyskytnúť už jeden mesiac po zahájení liečby liekom Vizimaco a hoci si to pacient nemusí uvedomovať, môžu narušiť zorné pole. PAP sa spája aj s hyperpigmentáciou alebo zmenou sfarbenia kože v okolí oka a hypertrichózou. Zaznamenalo sa však, že po ukončení liečby alebo prechode na alternatívnu liečbu sú tieto zmeny čiastočne alebo úplne reverzibilné.

Hyperpigmentácia dúhovky

Hyperpigmentácia dúhovky je pravdepodobne trvalá. Zmeny pigmentácie spôsobuje zvýšený obsah melanínu v melanocytoch a nie zvýšenie počtu melanocytov. Dlhodobé účinky hyperpigmentácie nie sú známe. Zmeny farby dúhovky zaznamenané pri podávaní bimatoprostu do oka nemusia byť pozorované počas niekoľkých mesiacov až rokov. V typickom prípade sa hnedá pigmentácia okolo zrenice koncentricky rozprestiera smerom k obvodu dúhovky a celá dúhovka alebo jej časti môžu viac zhnednúť. Zdá sa, že táto liečba neovplyvňuje výskyt név ani pieh na dúhovke. Výskyt hyperpigmentácie dúhovky po 12 mesiacoch používania bimatoprostu 0,3 mg/ml očných roztokových kvapiek bol 1,5% a v priebehu nasledujúcich 3 rokov liečby sa nezvýšil.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).**

4.9 Predávkovanie

Nie je pravdepodobné, aby došlo k lokálnemu predávkovaniu liekom Vizimaco.

Bimatoprost

Ak sa Vizimaco náhodne požije, môžu byť užitočné nasledujúce informácie: počas dvojtýždňových štúdií u potkanov a myši dávky bimatoprostu až do 100 mg/kg/deň nespôsobili žiadnu toxicitu. Táto dávka vyjadrená v mg/m² je najmenej 70-krát vyššia ako množstvo lieku v jednej fľaši Vizimaco pre 10 kg dieťa.

Timolol

Symptómy systémového predávkovania timololom zahŕňajú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, bolesť hlavy, závraty, dýchavičnosť a zástava srdca. Štúdia pacientov s renálnym zlyhaním preukázala, že timolol sa rozkladá pomaly.

V prípade predávkovania musí byť liečba symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, betablokátory.
ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Vizimaco obsahuje dve liečivá: bimatoprost a timolol. Tieto dve zložky redukujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) doplnkovým mechanizmom účinku a tieto kombinované účinky vedú k ďalšej redukcii VOT v porovnaní s individuálnym podávaním jednej z týchto zložiek.

Vizimaco začína pôsobiť veľmi rýchlo.

Bimatoprost je silné liečivo znižujúce očný tlak. Je to syntetický prostamid, štrukturálne blízky prostaglandínu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), ktorý neúčinkuje cestou žiadnych známych prostaglandínových receptorov.

Bimatoprost selektívne napodobňuje účinok novoobjavených biosyntetizovaných substancií nazývaných prostamidy. Avšak prostamidové receptory neboli ešte doteraz štrukturálne identifikované. Mechanizmom účinku, ktorým bimatoprost redukuje vnútroočný tlak u človeka, je zvýšený odtok vnútroočnej tekutiny trabekulárnou trámčinou a zvýšený odtok uveosklerálnou cestou.

Timolol je β_1 a β_2 neselektívny blokátor adrenergných receptorov, ktorý neprejavuje významnú vlastnú sympatomimetickú, priamu myokardiálne-depresantnú alebo lokálne anestetickú (stabilizačnú pre membrány) činnosť. Timolol znižuje VOT redukciou tvorby vnútroočnej tekutiny. Presný mechanizmus účinku nie je jasne stanovený, ale pravdepodobné je potlačenie zvýšenej syntézy cyklickej AMP spôsobené endogénnou betaadrenergnou stimuláciou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

12-týždňová (dvojito maskovaná randomizovaná) klinická štúdia (v paralelných skupinách) porovnávala účinnosť a bezpečnosť očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez obsahu/s obsahom konzervačných látok u pacientov s glaukómom alebo vnútroočnou hypertenziou. Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky bez konzervačných látok nedosiahli horšiu účinnosť pri znižovaní VOT ako bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky s konzervačnými látkami: horný limit 95 % IS pre rozdiel medzi liečbami bol v rámci vopred definovaného prahu 1,5 mmHg v každom hodnotenom časovom okamihu (0., 2. a 8. hodina) v 12. týždni (v prípade primárnych analýz) a tiež v 2. a 6. týždni v prípade priemernej zmeny VOT u slabšieho oka od východiskovej fázy (VOT slabšieho oka označuje oko s vyššou priemernou hodnotou VOT vo východiskovej fáze). V skutočnosti horný limit 95 % IS neprekročil hodnotu 0,14 mmHg v 12. týždni.

Obidve liečebné skupiny preukázali štatisticky a klinicky významný priemerný pokles oproti východiskovej fáze v prípade VOT slabšieho oka vo všetkých časových okamihoch následného sledovania počas štúdie ($p < 0,001$). Priemerné zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou VOT slabšieho oka kolísali od -9,16 do -7,98 mmHg v prípade skupiny, ktorej bol podávaný bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky bez konzervačných látok, a od -9,03 do -7,72 mmHg v prípade skupiny, ktorej bol podávaný bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky s konzervačnými látkami v rámci 12-týždňovej štúdie.

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky bez konzervačných látok tiež dosiahli ekvivalentnú účinnosť pri znižovaní VOT v porovnaní s bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očnými roztokovými kvapkami s konzervačnými látkami v prípade VOT priemerného oka a slabšieho oka v každom časovom okamihu následného sledovania v 2., 6. a 12. týždni.

Podľa štúdií očné roztokové kvapky s obsahom konzervačných látok bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, účinok liečiva bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml na zníženie VOT nie je horší ako účinok dosiahnutý kombinovanou liečbou bimatoprostom (raz denne) a timololom (dva razy denne). Z údajov o lieku Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky s konzervačnými látkami v existujúcej literatúre vyplýva, že večerná dávka dokáže účinnejšie znižovať VOT ako raňajšia dávka. Pri voľbe raňajšieho alebo večerného dávkovania však treba zohľadniť pravdepodobnosť dodržiavania liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť očných roztokových kvapiek bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez obsahu konzervačných látok u detí do 18 rokov nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

Koncentrácie plazmatického bimatoprostu a timololu boli stanovené v krížovej štúdií porovnávajúcej monoterapeutickú liečbu s liečbou bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml u zdravých subjektov. Systémové vstrebávanie jednotlivých zložiek bolo minimálne a neovplyvnilo spoločné podávanie v jednom prípravku.

V dvoch 12-mesačných štúdiách s očnými roztokovými kvapkami obsahujúcimi konzervačné látky bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, v ktorých sa meralo systémové vstrebávanie, sa nepozorovalo žiadne hromadenie niektorej z jednotlivých zložiek.

Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* veľmi dobre penetruje cez ľudskú rohovku a skléru. Po očnom podaní je systémová expozícia bimatoprostu veľmi nízka bez akumulácie v priebehu doby podávania. Pri podávaní jedenkrát denne po jednej kvapke 0,03% bimatoprostu do oboch očí po dobu dvoch týždňov sa dosahuje maximálna koncentrácia v krvi v priebehu 10 minút po podaní a následné zníženie na najnižšiu detekovateľnú hodnotu (0,025 ng/ml) v priebehu 1,5 hodiny po aplikácii. Priemerné C_{max} a $AUC_{0-24hod}$ hodnoty boli 7. a 14. deň porovnateľné, približne 0,08 ng/ml respektíve 0,09 ng•hod/ml, čo ukazuje, že rovnovážny stav koncentrácie sa dosiahol v priebehu prvého týždňa očného podávania.

Bimatoprost je mierne distribuovaný do telesných tkanív a systémový distribučný objem bol v rovnovážnom stave 0,67 l/kg. V ľudskej krvi zostáva bimatoprost predovšetkým v plazme. Väzba bimatoprostu na plazmatické bielkoviny je približne 88 %.

Len čo sa po očnom podaní dosiahne systémová cirkulácia, je bimatoprost hlavnou cirkulujúcou časťou v krvi. Bimatoprost podlieha oxidácii, N-deetylácii a glukoronidácii a vytvára rôzne druhy metabolitov.

Bimatoprost je primárne eliminovaný obličkami, viac ako 67 % z intravenózne dávky podanej zdravým dobrovoľníkom sa vylúčilo močom, 25 % sa vylúčilo stolicou. Polčas eliminácie určený po intravenóznom podaní bol približne 45 minút. Celkový klírens v krvi bol 1,5 l/hod/kg.

Charakteristiky u starších osôb

U starších pacientov (65 rokov alebo starší) pri dávkovaní bimatoprostu 0,3 mg/ml dvakrát denne bola priemerná hodnota $AUC_{0-24hod}$ 0,0634 ng•hod/ml bimatoprostu, čo je signifikantne viac ako 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospelých osôb. Avšak toto zistenie nie je klinicky relevantné, pretože systémová expozícia starších i mladších osôb je pri očnom podávaní veľmi nízka. Kumulácia bimatoprostu v krvi v priebehu doby používania nie je známa a bezpečnostný profil pre starších i mladých pacientov je podobný.

Timolol

Po očnom podávaní 0,5% roztoku očných kvapiek ľuďom podrobujúcim sa operácii katarakty bola maximálna koncentrácia timololu 898 ng/ml v moku očnej komory jednu hodinu po podaní. Časť dávky sa vstrebáva systémovo, kde sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni. Polčas timololu v plazme je cca 4 až 6 hodín. Timolol sa čiastočne metabolizuje v pečeni a timolol a jeho metabolity sa vylučujú obličkami. Timolol sa neviaže vo veľkom rozsahu na plazmu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

Opakované štúdie toxicity po opakovanom podávaní očných roztokových kvapiek s obsahom konzervačných látok bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Profil očnej a systémovej bezpečnosti jednotlivých zložiek je už pevne stanovený.

Bimatoprost

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách na hlodavcoch pri systémovej expozícii 33- až 97-krát vyššej, než sa dosahuje u človeka po očnom podaní, sa vyvíjali druho špecifické aborty.

Očné podávanie bimatoprostu opiciam v koncentrácii $\geq 0,03\%$ denne po dobu jedného roka spôsobilo zvýšenie pigmentácie dúhovky a reverzibilný na dávke závislý periokulárny efekt charakterizovaný prominujúcou hornou a/alebo dolnou ryhou a rozšírením palpebrálnej štrbiny. Zdá sa, že zvýšenie pigmentácie dúhovky je spôsobené zvýšenou stimuláciou produkcie melanínu v melanocytoch a nie zvýšením počtu melanocytov. Žiadne funkčné ani mikroskopické zmeny vo vzťahu k periokulárnemu efektu neboli pozorované, mechanizmus účinku vzniku periokulárnych zmien nie je známy.

Timolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydrogenfosforečnan disodný, heptahydrát
kyselina citrónová, monohydrát (E330)
hydroxid sodný (E524) a/alebo kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek po prvom otvorení uchovávaný maximálne po dobu 28 dní. Nie sú potrebné žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie. Iná doba a podmienky uchovávania lieku po otvorení sú na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml roztoku v bielej nepriehľadnej 5 ml LDPE fľaške s bielym Novelia kvapkadlom (HDPE a silikón) s bielym HDPE uzáverom.

Dostupné veľkosti balenia: škatuľka obsahujúca 1 alebo 3 fľaše po 3 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0230/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júla 2018

Dátum predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023