

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizimaco, 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu i 5 mg tymololu (w postaci 6,8 mg tymololu maleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Disodu fosforan siedmiowodny 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosforanów w każdej kropli).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny, praktycznie bez cząstek.

pH: 6,8-7,8

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowane miejscowo beta-adrenolityki lub analogi prostaglandyn.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym osób w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to jedna kropla produktu Vizimaco do zmienionego chorobowo oka (oczu), wkraplana jeden raz na dobę rano lub wieczorem. Należy ją podawać codziennie o tej samej porze.

Dostępne dane literaturowe dotyczące roztworów kropli do oczu zawierających bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml z konserwantami, wskazują, że podawanie produktu wieczorem może być skuteczniejsze w zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże przy rozważaniu stosowania produktu rano lub wieczorem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta przepisanego schematu stosowania (patrz punkt 5.1).

W razie pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować, podając kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia. Dawka nie powinna przekraczać jednej kropli na dobę do zmienionego chorobowo oka (oczu).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Roztwór kropli do oczu zawierający bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konserwantów nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Z tego powodu w tej grupie pacjentów należy stosować go ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności roztworu kropli do oczu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konserwantów u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Jeśli konieczne jest stosowanie więcej niż jednego okulistycznego produktu leczniczego działającego miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

Zastosowanie okluzji przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe leku. Może to prowadzić do zmniejszenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności miejscowego działania leku.

Produkt Vizimaco, krople do oczu, roztwór jest roztworem sterylnym, który nie zawiera konserwantów. Należy poinstruować pacjentów, żeby myli ręce przed użyciem produktu i unikali kontaktu końcówki butelki z okiem i otoczeniem oka, ponieważ może to spowodować uszkodzenie oka.

Pacjentów należy również poinformować o tym, że jeśli roztwory do oczu są przechowywane niewłaściwie, mogą zostać zanieczyszczone przez powszechnie występujące bakterie powodujące zakażenia oczu. Używanie zakażonych roztworów może powodować ciężkie uszkodzenia oczu, a w następstwie utratę wzroku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego niekontrolowany za pomocą stymulatora serca. Objawowa niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w innych okulistycznych produktach leczniczych, stosowane miejscowo substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego Vizimaco (tymolol/bimatoprost) mogą być wchłaniane ogólnoustrojowo. Nie zaobserwowano nasilenia wchłaniania ustrojowego poszczególnych substancji czynnych podczas stosowania roztworu kropli do oczu zawierających bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml bez konserwantów. Z powodu obecności tymololu, składnika blokującego receptory beta-adrenergiczne, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego oraz inne, jak w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie leku, patrz punkt 4.2.

Ostrzeżenia dotyczące zaburzeń serca

Pacjentów z chorobami układu krążenia (na przykład chorobą wieńcową, dławicą Prinzmetala czy niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem tętniczym leczonych beta-adrenolitykami należy poddać

wnikliwej ocenie i rozważyć leczenie z użyciem innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu krążenia należy obserwować w poszukiwaniu oznak nasilenia tych chorób oraz działań niepożądanych.

Ze względu na działanie dromotropowe ujemne beta-adrenolityków, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgony w wyniku skurczu oskrzeli, u pacjentów z astmą, po podaniu niektórych beta-adrenolityków okulistycznych.

U pacjentów z łagodną/umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), produkt Vizimaco należy stosować ostrożnie i tylko gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia endokrynologiczne

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów podatnych na spontaniczną hipoglikemię lub z chwiejną cukrzycą, gdyż beta -adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Beta-adrenolityki okulistyczne mogą wywoływać suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

Inne beta- adrenolityki

W przypadku podania tymololu pacjentom już przyjmującym ogólnoustrojowy beta-adrenolityk, może dojść do nasilenia wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta. U tych pacjentów należy dokładnie obserwować odpowiedź. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowych blokerów receptorów beta-adrenergicznych (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów, może nastąpić bardziej intensywna reakcja na powtarzającą się ekspozycję na takie alergenów i brak odpowiedzi klinicznej na zwykłą dawkę adrenaliny stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki oka

Obserwowano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka w związku z podaniem roztworów wodnych leków supresyjnych (np. tymololu lub acetazolamidu) po zabiegach filtracji.

Znieczulenie do operacji

Okulistyczne produkty lecznicze blokujące receptory beta mogą znosić działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Jeśli pacjent przyjmuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Ostrzeżenia dotyczące wątroby

U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby o łagodnym nasileniu, lub wyjściowo nieprawidłowymi wartościami aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) bilirubiny w ciągu 24 miesięcy nie stwierdzono niepożądanego

wpływu bimatoprostu na czynność wątroby. Nie są znane żadne działania niepożądane podawanego do oka tymololu na czynność wątroby.

Ostrzeżenia dotyczące oczu

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o możliwości periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP) i wzmożenia pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia produktem leczniczym w postaci roztworu kropli do oczu bez konserwantów zawierającym bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do zaburzonego pola widzenia oraz różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu bez konserwantów, zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml zgłaszano przypadki obrzęku płamki, w tym torbielowatego obrzęku płamki. Dlatego Vizimaco należy ostrożnie stosować u pacjentów z bezsoczewkowością, pacjentów z pseudofakią i rozerwaniem tylnej torebki soczewki oraz u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zapalna choroba oka lub retinopatia cukrzycowa).

Vizimaco należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnym zapaleniem wewnątrzgałkowym (np. z zapaleniem błony naczyniowej) z uwagi na ryzyko zaostrzenia stanu zapalnego.

Ostrzeżenia dotyczące skóry

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu ze skórą produktu leczniczego w postaci roztworu kropli do oczu, zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml. W związku z tym ważne jest stosowanie produktu Vizimaco zgodnie z instrukcją i nie dopuszczanie do wyciekania kropli z oka na policzki czy inny obszar skóry.

Inne choroby

Produkt leczniczy w postaci roztworu kropli do oczu bez konserwantów, zawierający bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml nie został przebadany u pacjentów ze stanami zapalnymi oka, z jaskrą neowaskularną, jaskrą zamkniętego kąta, jaskrą wrodzoną lub jaskrą z wąskim kątem.

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad 1 dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Pacjentów stosujących produkt Vizimaco razem z innymi analogami prostaglandyn należy obserwować w celu wykrycia zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Pacjenci, u których w przeszłości stwierdzono nadwrażliwość na srebro nie powinni stosować tego produktu leczniczego, ponieważ zaaplikowane krople mogą zawierać ślady srebra.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących specyficznych interakcji dotyczących produktów zawierających bimatoprost i tymolol.

Istnieje ryzyko działania synergistycznego prowadzącego do niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas stosowania okulistycznych beta-adrenolityków w skojarzeniu z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, guanetydyną, beta-adrenolitykami, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, parasympatykolitykami, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem) i glikozydami naparstnicy.

Podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i

tymololem obserwowano nasiloną ogólnoustrojową blokadę receptorów beta (np. zwolnienie akcji serca, depresję).

Opisywano sporadyczne przypadki poszerzenia źrenic wynikające ze skojarzonego stosowania okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego zawierającego bimatoprost i tymolol u kobiet w okresie ciąży. Nie należy stosować produktu leczniczego Vizimaco w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

Bimatoprost

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących działania leku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu samicom toksycznych dawek leku (patrz punkt 5.3).

Tymolol

Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad wrodzonych, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrz macicy przy podawaniu beta-adrenolityków drogą doustną. Ponadto u noworodków zaobserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddechowe i hipoglikemię), gdy beta-adrenolityki były podawane do chwili porodu. Jeśli produkt Vizimaco jest stosowany przed porodem, noworodka należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie pierwszych dni życia. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania tymololu wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję w dawkach znacznie wyższych niż stosowane w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Tymolol

Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tymolol przyjmowany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku ludzkim w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych blokady receptorów beta u dziecka. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

Bimatoprost

Nie wiadomo czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego, jednak przenika do mleka karmiących samic szczurów. Produkt Vizimaco nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi produktu leczniczego bez konserwantów zawierającego bimatoprost + tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Vizimaco wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu leku wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać do momentu poprawy widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Produkt leczniczy zawierający bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór bez konserwantów.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego bez konserwantów zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór, były ograniczone do działań niepożądanych zgłaszanych dla produktu leczniczego z konserwantami zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu lub dla pojedynczych substancji czynnych: bimatoprostu i tymololu. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych specyficznych dla produktu leczniczego bez konserwantów zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

Większość działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych z użyciem produktu leczniczego bez konserwantów zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór dotyczyła oka i miała łagodne nasilenie; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

Na podstawie 12-tygodniowych danych klinicznych dla produktu bez konserwantów zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór, który był podawany jeden raz na dobę najczęściej notowanym działaniem niepożądanym było przekrwienie spojówek (przeważnie śladowe do łagodnego i uważane za przekrwienie o charakterze niezapalnym), występujące u około 21% pacjentów i prowadzące do odstawienia leku u 1,4% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych obejmujących produkty lecznicze zawierające bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami i bez konserwantów (w każdej grupie częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem) lub po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej jest określona za pomocą następującej konwencji:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $<1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $<1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$
Bardzo rzadko	$<1/10\,000$
Nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcje nadwrażliwości, w tym podmiotowe lub przedmiotowe objawy alergicznego zapalenia skóry, obrzęk naczynioruchowy, alergia oka
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	bezsenność ² , koszmary senne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
	Nieznana	zaburzenia smaku ² , zawroty głowy

<i>Zaburzenia oka</i>	Bardzo często	przekrwienie spojówek
	Często	punktowate zapalenie rogówki, nadżerka rogówki ² , uczucie pieczenia w oku ² , podrażnienie spojówek ¹ , świąd oka, kłujący ból w oku ² , uczucie obecności ciała obcego w oku, suchość oka, rumień powieki, ból oka, światłowstręt, wydzielina z oka, zaburzenia widzenia ² , świąd powieki, pogorszenie ostrości widzenia ² , zapalenie brzegów powiek ² , obrzęk powieki, podrażnienie oka, nasilone łzawienie, nadmierny wzrost rzęs
	Niezbyst często	zapalenie tęczówki ² , obrzęk spojówek ² , ból powieki ² , nieprawidłowe odczucia w oku ¹ , nieomoga widzenia, podwinięcie rzęs ² , hiperpigmentacja tęczówki ² , retrakcja powieki ² , przebarwienie (ściemnienie) rzęs ¹
	Nieznana	torbielowaty obrzęk plamki ² , obrzęk oka, niewyraźne widzenie ² , dyskomfort w oku
<i>Zaburzenia serca</i>	Nieznana	bradykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nieznana	nadciśnienie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	nieżyt nosa ²
	Niezbyst często	duszność
	Nieznana	skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej obecną chorobą bronchospastyczną) ² , astma
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	pigmentacja skóry powiek ² , nadmierne owłosienie ² , hiperpigmentacja skóry wokół oczu
	Nieznana	łysienie, przebarwienia skóry (wokół oczu)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Nieznana	zmęczenie

¹ działania niepożądane zaobserwowane tylko przy stosowaniu produktu leczniczego bez konserwantów zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

² działania niepożądane zaobserwowane tylko przy stosowaniu produktu leczniczego z konserwantami zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, produkt Vizimaco (bimatoprost + tymolol) może przenikać do krążenia ogólnego. Może to prowadzić do podobnych działań niepożądanych jak po podaniu ogólnoustrojowych beta-adrenolityków. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu okulistycznego produktu leczniczego działającego miejscowo jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Metody

zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane dla jednej z substancji czynnych leku (bimatoprostu lub tymololu), które mogą potencjalnie wystąpić również podczas stosowania produktu leczniczego Vizimaco, wymieniono poniżej w Tabeli 2:

Tabela 2

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym reakcja anafilaktyczna ¹
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hypoglikemia ¹
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	depresja ¹ , utrata pamięci ¹ , halucynacja ¹
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	omdlenie ¹ , epizod naczyniowo-mózgowy ¹ , nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastonii ¹ , parestezje ¹ , niedokrwienie mózgu ¹
<i>Zaburzenia oka</i>	zmniejszona wrażliwość rogówki ¹ , podwójne widzenie ¹ , opadanie powiek ¹ , odwarstwienie naczyniówki oka po zabiegu chirurgicznym filtracji (patrz punkt 4.4) ¹ , zapalenie rogówki ¹ , skurcz powiek ² , krwawienie do siatkówki ² , zapalenie błony naczyniowej oka ² , periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (bardzo często)
<i>Zaburzenia serca</i>	blok przedsionkowo-komorowy ¹ , zatrzymanie akcji serca ¹ , arytmia ¹ , niewydolność serca ¹ , zastoinowa niewydolność serca ¹ , ból w klatce piersiowej ¹ , kołatania serca ¹ , obrzęk ¹
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	niedociśnienie ¹ , objaw Raynauda ¹ , zimne stopy i dłonie ¹
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	zaostrenie astmy ² , zaostrenie POChP ² , kaszel ¹
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	nudności ^{1,2} , biegunka ¹ , niestrawność ¹ , suchość w ustach ¹ , ból brzucha ¹ , wymioty ¹
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	wysypka łuszczycopodobna ¹ lub zaostrenie łuszczycy ¹ , wysypka skórna ¹
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	ból mięśni ¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i gruczołów piersiowych</i>	zaburzenia seksualne ¹ , obniżone libido ¹
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	osłabienie ^{1,2}
<i>Badania diagnostyczne</i>	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ²

¹ działania niepożądane zaobserwowane dla tymololu

² działania niepożądane zaobserwowane dla bimatoprostu

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów.

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)

Analogi prostaglandyn, w tym bimatoprost, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołoooczodołowe, które mogą prowadzić do pogłębienia bruzdy powieki, ptozy, zapadnięcia oczu, retrakcji powieki, inwolucji wywołanej dermatochalazą i uwidocznienia dolnej części twardówki. Zmiany są zwykle łagodne, mogą wystąpić już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Vizimaco i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również związana z okołoooczodołową hiperpigmentacją lub przebarwieniem skóry oraz hipertrichozą. Odnotowano, że wszystkie zmiany są częściowo lub całkowicie odwracalne po przerwaniu leczenia lub przejściu na leczenie alternatywne.

Hiperpigmentacja tęczówki

Wzmocniona pigmentacja tęczówki najczęściej ma charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, a silniejsza pigmentacja obejmuje całą tęczówkę albo niektóre jej części. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki wynosiła 1,5% i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest prawdopodobne, aby po podaniu miejscowym produktu leczniczego Vizimaco doszło do przedawkowania lub związanej z nim toksyczności.

Bimatoprost

W razie przypadkowego spożycia produktu leczniczego Vizimaco mogą być przydatne następujące informacje: w dwutygodniowych badaniach na szczurach i myszach doustne dawki bimatoprostu do 100 mg/kg mc./dobę nie działały toksycznie. Dawka ta wyrażona w mg/m² pc. jest co najmniej 70-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce produktu leczniczego Vizimaco, przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg.

Tymolol

Objawy ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu obejmują: bradykardię, hipotensję, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy, duszność i zatrzymanie akcji serca. Badanie pacjentów z niewydolnością nerek wykazało, że tymolol nie ulega istotnej eliminacji podczas

dializy.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty okulistyczne — beta-adrenolityki — kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt Vizimaco zawiera dwie substancje czynne: bimatoprost i tymolol obniżające podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w wyniku komplementarnych mechanizmów działania. Skojarzone działanie prowadzi do dodatkowego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków osobno. Bimatoprost z tymololem w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór bez konserwantów charakteryzuje się szybkim początkiem działania.

Bimatoprost jest substancją czynną silnie obniżającą ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Działanie bimatoprostu jest zbliżone do działania niedawno odkrytych substancji otrzymywanych poprzez biosyntezę, zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów. Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasilanie odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Tymolol jest nieselektywnym blokerem receptorów adrenergicznych β_1 i β_2 , który nie wykazuje znaczącej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania upośledzającego kurczliwość mięśnia sercowego lub działania miejscowo znieczulającego (stabilizującego błony). Tymolol obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej w oku. Dokładny mechanizm działania nie jest jednoznacznie określony, ale prawdopodobne jest oparty o hamowanie nasilonej syntezy cyklicznego AMP wywoływanej przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

Skuteczność kliniczna

W 12 tygodniowym badaniu klinicznym (podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą równoległą) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo produktu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami i bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór bez konserwantów u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym. W obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór bez konserwantów wykazywał skuteczność nie gorszą niż bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami. Górny limit 95% przedziału ufności w badaniach porównawczych osiągnął wartość z zakresu zdefiniowanego marginesu 1,5 mm Hg w każdym punkcie czasowym (godziny 0, 2, i 8) w tygodniu 12 (we wstępnej analizie), jak również w tygodniach 2 i 6, dla średniej zmiany początkowego ciśnienia wewnątrzgałkowego gorszego oka (ciśnienie wewnątrzgałkowe gorszego oka jest porównywane do oka z początkowym wyższym średnim dziennym ciśnieniem wewnątrzgałkowym). W rezultacie górny limit 95% przedziału ufności nie przekraczał 0,14 mm Hg w tygodniu 12.

Obie grupy uczestniczące w badaniu wykazały statystycznie i klinicznie znamienne, średnie spadki ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z wartościami wyjściowymi w gorszym oku we wszystkich punktach czasowych w czasie badania ($p < 0,001$). W ciągu 12 tygodni badania średnie

zmiany wartości początkowej ciśnienia wewnątrzgałkowego w gorszym oku wahały się od -9,16 do -7,98 mm Hg dla grupy stosującej produkt bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór bez konserwantów i -9,03 do -7,72 mm Hg dla grupy stosującej bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami.

Produkt zawierający bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór bez konserwantów osiągnął porównywalną skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego z produktem zawierającym bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami w normalnym oku i gorszym oku we wszystkich punktach czasowych, w tygodniach 2, 6 i 12.

Na podstawie badań dostępnych dla produktu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami, działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór nie ustępuje skutecznością leczeniu skojarzonemu bimatoprostem (raz na dobę) i tymololem (dwa razy na dobę).

Dostępne dane literaturowe dotyczące produktu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami wskazują, że podawanie produktu wieczorem może być skuteczniejsze w zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże przy rozważaniu stosowania produktu rano lub wieczorem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta przepisane go schematu stosowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór bez konserwantów u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

Stężenia bimatoprostu i tymololu w osoczu krwi zostały ustalone w badaniu skrzyżowanym porównującym schematy monoterapii z podawaniem produktu leczniczego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór u osób zdrowych.

Wchłanianie ogólnoustrojowe poszczególnych składników leku było bardzo małe i nie było zmienione pod wpływem skojarzonego podawania w postaci pojedynczego produktu.

W dwóch 12-miesięcznych badaniach produktu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami w których mierzono wchłanianie ogólnoustrojowe, nie zaobserwowano kumulowania się żadnego ze składników leku.

Bimatoprost

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez kumulacji w czasie. Po stosowaniu raz na dobę jednej kropli 0,03% roztworu bimatoprostu do obu oczu przez okres dwóch tygodni, stężenia leku we krwi osiągały wartość szczytową w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnego progu wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24\text{godziny}}$ były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng/godz./ml co oznacza, że stałą wartość stężenia leku osiągnęto w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Bimatoprost w umiarkowanym stopniu podlega dystrybucji w tkankach. Ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie równowagi u ludzi wynosi 0,67 l/kg. W ludzkiej krwi bimatoprost znajduje się głównie w osoczu. Wiązanie bimatoprostu z białkami osocza wynosi około 88%.

Po podaniu do oka i dotarciu do krążenia ustrojowego bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost następnie podlega oksydacji, N-deetylacji i wiązaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Bimatoprost jest eliminowany głównie przez nerki. Prawie 67% dożylniej dawki podanej zdrowym ochotnikom było wydalone w moczu, a 25% dawki – z kałem. Okres półtrwania określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut; całkowity klirens krwi wynosił 1,5 l/godz./kg mc.

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podawaniu bimatoprostu dwa razy na dobę średnia wartość $AUC_{0-24 \text{ godziny}}$ 0,0634 ng/godz./ml u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng/godz./ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż ekspozycja ogólnoustrojowa zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i młodych, pozostawała bardzo niska po podaniu do oka. Nie występowała kumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u młodych pacjentów.

Tymolol

Po podaniu do oka 0,5% roztworu kropli do oczu u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznego usunięcia zaćmy szczytowe stężenie tymololu wynosiło 898 ng/ml w cieczy wodnistej oka jedną godzinę po podaniu. Część dawki jest wchłaniana do krążenia systemowego a następnie podlega w znacznym stopniu metabolizmowi wątrobowemu. Okres półtrwania tymololu w osoczu krwi wynosi około 4-6 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany przez wątrobę, a następnie wydalaný wraz z metabolitami przez nerki. Tymolol nie wiąże się silnie z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy bimatoprost + tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

Badania toksyczności okulistycznej po wielokrotnym podaniu produktu zawierającego bimatoprost i tymolol w dawce 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór z konserwantami nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Znany jest profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego i okulistycznego poszczególnych składników leku.

Bimatoprost

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na gryzoniach wykazały swoiste dla danego gatunku poronienia przy poziomach narażenia ogólnoustrojowego od 33 do 97 razy wyższych występujących u ludzi po podaniu do worka spojówkowego.

Podawanie małym do worka spojówkowego bimatoprostu w stężeniu $\geq 0,03\%$ przez okres 1 roku powodowało wzrost pigmentacji tęczówki i zależne od dawki, odwracalne działanie na tkanki wokół oka, charakteryzujące się pogrubieniem górnego i (lub) dolnego rowka oraz poszerzeniem szpary powiekowej. Nasilenie pigmentacji tęczówki wydaje się być spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano czynnościowych lub mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany w tkankach wokół oka nie jest znany.

Tymolol

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan siedmiowodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po pierwszym otwarciu butelki produkt może być przechowywany maksymalnie 28 dni. Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania. Za inne warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu butelki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu w białej, nieprzezroczystej butelce z LDPE o pojemności 5 ml, z systemem Novelia składającym się z kropłomierza (z HDPE i silikonu) oraz z zakrętki z HDPE

Wielkości opakowań: 1 lub 3 butelki zawierające 3 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24773

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.06.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.12.2022