

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vizimaco 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține bimatoprost 0,3 mg și timolol 5 mg (sub formă de maleat de timolol 6,8 mg).
Excipient cu efect cunoscut: fosfat disodic heptahidrat 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosfați în fiecare picătură)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție apoasă, limpede, incoloră, practic fără particule.

pH: 6,8-7,8

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducere a presiunii intraoculare (PIO) la pacienții adulți cu glaucom cu unghi deschis sau cu hipertensiune oculară care nu răspund suficient la beta-blocante sau analogi de prostaglandină cu administrare topică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doze recomandate la adulți (inclusiv la vârstnici)

Doza recomandată este de o picătură de Vizimaco în ochiul afectat (ochii afectați) o dată pe zi, administrată fie dimineața, fie seara. Doza trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi.

Informațiile din literatura existentă privind bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți, sugerează faptul că administrarea dozei seara poate fi mai eficientă în scăderea PIO decât administrarea dozei dimineața. Cu toate acestea, atunci când se recomandă administrarea dozei dimineața sau seara, trebuie luat în considerare gradul de complianță (vezi pct. 5.1).

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză planificată. Doza nu trebuie să depășească o picătură pe zi în ochiul afectat (ochii afectați).

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-a studiat utilizarea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți, la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. De aceea, se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți, la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, între administrarea medicamentelor trebuie să existe un interval de minim 5 minute.

Absorbția sistemică se reduce prin utilizarea ocluziei nazolacrimală sau prin închiderea pleoapelor timp de 2 minute. Acest lucru poate duce la o scădere a incidenței reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității locale.

Vizimaco picături oftalmice, soluție, este o soluție sterilă, care nu conține conservant. Pacienților trebuie să li se recomande să se spele pe mâini înainte de administrare și să evite contactul vârfului recipientului cu ochiul sau cu zonele adiacente, deoarece acest lucru ar putea determina vătămarea ochiului.

De asemenea, pacienții trebuie să fie informați că soluțiile oftalmice, dacă sunt manipulate inadecvat, pot fi contaminate cu bacterii cunoscute a cauza infecții oculare. Administrarea de soluții contaminate poate afecta grav ochiul și poate duce la pierderea ulterioară a vederii.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni reactive ale căilor respiratorii, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, afecțiuni pulmonare obstructive cronice severe.
- Bradicardie sinusală, boală de nod sinusal, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei, în absența unui stimulator cardiac. Insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, substanțele active (timolol/bimatoprost) din compoziția Vizimaco se pot absorbi sistemic. Nu s-a observat nicio intensificare a absorbției sistemice a substanțelor active individuale la administrarea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, care conține conservanți. Din cauza componentei cu acțiune beta-adrenergică – timolol, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare, precum și alte reacții adverse observate în cazul administrării sistemice a beta-blocanților. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării topice oftalmice este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a scădea absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, coronaropatii, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și cei care urmează concomitent terapie hipotensoare cu beta-blocante trebuie evaluați atent și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru evidențierea semnelor de agravare a acestor afecțiuni și de apariție a reacțiilor adverse.

Din cauza efectului dromotrop negativ, beta-blocantele trebuie administrate cu precauție la pacienții cu bloc cardiac de gradul întâi.

Tulburări vasculare

Pacienții cu tulburări severe ale circulației periferice (și anume, forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

Tulburări respiratorii

În urma utilizării anumitor beta-blocante cu administrare oftalmică, s-au raportat reacții adverse respiratorii, inclusiv reacții adverse letale, provocate de bronhospasm la pacienții cu astm bronșic.

Vizimaco trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice ușoare/moderate și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Tulburări endocrine

Medicamentele blocante beta-adrenergice trebuie administrate cu precauție la pacienții predispuși la episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Beta-blocantele pot masca și semnele hipertiroidismului.

Afecțiuni ale corneei

Beta-blocantele oftalmice pot determina xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu precauție.

Alte substanțe beta-blocante

Efectul asupra presiunii intraoculare sau reacțiile cunoscute de blocare sistemică a receptorilor beta-adrenergici pot fi accentuate când timololul este administrat la pacienții deja tratați cu un beta-blocant cu administrare sistemică. Răspunsul acestor pacienți trebuie urmărit cu atenție. Nu este recomandată administrarea locală a două blocante a receptorilor beta-adrenergici (vezi pct. 4.5).

Reacții anafilactice

Este posibil ca în timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni să reacționeze mai rapid la contactul repetat cu acești alergeni și să nu răspundă la doza uzuală de adrenalină utilizată în tratamentul reacțiilor anafilactice.

Dezlipire de coroidă

Dezlipirea coroidelor a fost raportată în asociere cu administrarea tratamentului de diminuare a umorii apoase (de exemplu, timolol, acetazolamidă), ca urmare a procedurilor de filtrare.

Anestezie din cadrul intervențiilor chirurgicale

Medicamentele cu administrare oftalmică care conțin beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale beta-agoniștilor, de exemplu, ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie să fie informat în cazul în care pacientului i se administrează timolol.

Hepatic

La pacienții cu antecedente de afecțiuni hepatice ușoare sau cu valori anormale ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și/sau bilirubinemiei, nu s-au raportat reacții adverse asupra funcției hepatice pe durata a 24 luni de tratament cu bimatoprost. Nu se cunosc reacții adverse ale timololului administrat oftalmic asupra funcției hepatice.

Ocular

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității de periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP) și pigmentare accentuată a irisului, deoarece acestea au fost observate în timpul tratamentului cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, fără conservanți. Unele din aceste modificări pot avea caracter permanent și pot duce la modificări ale câmpului vizual și diferențe de aspect între ochi, atunci când este tratat doar un singur ochi (vezi pct. 4.8).

S-a raportat apariția edemului macular, inclusiv edem macular cistoid, după tratamentul cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, cu conservant. De aceea, Vizimaco trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afachie, la pacienții cu pseudoafachie cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular (de exemplu, intervenție chirurgicală intraoculară, ocluzii venoase retiniene, afecțiuni oculare inflamatorii și retinopatie diabetică).

Vizimaco trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu inflamație intraoculară activă (de exemplu, uveită), deoarece inflamația se poate exacerba.

Piele

Există posibilitatea creșterii părului în zonele în care bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție vine în mod repetat în contact cu suprafața pielii. Prin urmare, este important ca Vizimaco să fie administrat conform instrucțiunilor și să se evite prelingerea soluției pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

Alte afecțiuni

Nu s-a studiat utilizarea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, fără conservanți, la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, glaucom neovascular inflamator cu unghi închis, glaucom congenital sau cu glaucom cu unghi îngust.

În studiile efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, s-a demonstrat că expunerea mai frecventă a ochiului la mai mult de o doză de bimatoprost pe zi poate diminua efectul de scădere a presiunii intraoculare. Pacienții care utilizează Vizimaco în asociere cu alți analogi de prostaglandină trebuie monitorizați pentru modificări ale presiunii intraoculare.

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate de contact la argint nu trebuie să utilizeze acest medicament, deoarece picăturile instilate pot conține urme de argint.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile în cazul utilizării combinației fixe bimatoprost/timolol.

Când se administrează soluții oftalmice care conțin beta-blocante concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, guanetidină, blocante ale receptorilor beta-adrenergici, parasimpatomimetice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă) și glicozide digitalice administrate oral, există posibilitatea apariției de efecte aditive, având ca rezultat hipotensiune arterială și/sau bradicardie accentuată.

În timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 (de exemplu, chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol, a fost raportată blocarea sistemică accentuată a receptorilor beta-adrenergici (de exemplu, scădere a frecvenței cardiace, depresie).

În cazul utilizării concomitente a beta-blocantelor cu administrare oftalmică cu adrenalină (epinefrină), ocazional, a fost raportată midriază.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea combinației fixe bimatoprost/timolol la gravide. Vizimaco nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Pentru a reduce absorbția sistemică vezi pct. 4.2.

Bimatoprost

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind expunerea la medicament în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, la doze mari maternotoxice (vezi pct. 5.3).

Timolol

Studiile epidemiologice nu au evidențiat niciun efect malformativ, dar au pus în evidență un risc de întârziere a creșterii intrauterine, în cazul administrării orale a beta-blocantelor. În plus, atunci când beta-blocantele s-au administrat până în momentul nașterii, la nou-născuți s-au observat semne și simptome de blocare a receptorilor beta-adrenergici (de exemplu, bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie). În cazul administrării Vizimaco până în momentul nașterii, nou-născuții trebuie monitorizați atent în primele zile de viață. Studiile efectuate cu timolol la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, la doze semnificativ mai mari decât cele utilizate în practica clinică (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Timolol

Beta-blocantele se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol din picăturile oftalmice este puțin probabil prezența în laptele matern a unei cantități suficiente pentru producerea simptomelor clinice de blocare a receptorilor beta-adrenergici la sugari. Pentru a reduce absorbția sistemică vezi pct. 4.2.

Bimatoprost

Nu se cunoaște dacă bimatoprost se excretă în laptele matern, dar se excretă în laptele femelelor de șobolan. Vizimaco nu trebuie utilizat de femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, fără conservanți asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vizimaco are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Similar oricărui tratament oftalmic, dacă pacientul prezintă tulburări temporare de vedere în momentul instilării, trebuie să aștepte până când vederea redevine clară, înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, fără conservanți

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice efectuate cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, fără conservanți s-au limitat la cele raportate anterior, fie pentru bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți, fie pentru administrarea în monoterapie a substanțelor active, bimatoprost sau timolol. În studiile clinice nu s-au observat reacții adverse noi, specifice pentru bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți.

Majoritatea reacțiilor adverse raportate în studiile clinice efectuate cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți au fost oculare, ușoare ca severitate și niciuna nu a fost gravă. Pe baza unui studiu cu durată de 12 săptămâni, privind bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți administrat o dată pe zi, reacția adversă cel mai frecvent raportată la administrarea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți a fost hiperemia conjunctivală (în general, minimă spre ușoară și considerată a avea un caracter neinflamator) la aproximativ 21% dintre pacienți și a necesitat întreruperea tratamentului la 1,4% dintre pacienți.

Reacțiile adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în timpul studiilor clinice privind bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție cu sau fără conservanți (în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității) sau în perioada de după punerea pe piață.

Frecvența reacțiilor adverse posibile prezentate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Tabelul 1

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Cu frecvență necunoscută	reacții de hipersensibilitate, inclusiv semne sau simptome de dermatită alergică, angioedem, alergie oculară
<i>Tulburări psihice</i>	Cu frecvență necunoscută	insomnie ² , coșmaruri ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	cefalee, amețeli
	Cu frecvență necunoscută	disgeuzie ²
<i>Tulburări oculare</i>	Foarte frecvente	hiperemie conjunctivală
	Frecvente	cheratită punctiformă, eroziune corneeană ² , senzație de arsură ² , iritație conjunctivală ¹ , prurit ocular, senzație de înțepătură la nivelul ochiului ² , senzație de corp străin, xeroftalmie, eritem palpebral, dureri oculare, fotofobie, secreții oculare, tulburări de vedere ² , prurit palpebral, diminuare a acuității vizuale ² , blefarită ² , edem palpebral, iritație la nivel ocular, lăcrimare în exces, creștere a genelor
	Mai puțin frecvente	irită ² , edem conjunctival ² , durere palpebrală ² , senzație anormală la nivelul ochiului ¹ , astenopie, trichiazis ² , hiperpigmentare a irisului ² , retracție a pleoapelor ² , modificări ale culorii genelor (închidere la culoare) ¹
	Cu frecvență necunoscută	edem macular cistoid ² , inflamație oculară, vedere încețoșată ² , disconfort ocular
<i>Tulburări cardiace</i>	Cu frecvență necunoscută	bradicardie
<i>Tulburări vasculare</i>	Cu frecvență necunoscută	hipertensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	rinită ²
	Mai puțin frecvente	dispnee
	Cu frecvență necunoscută	bronhospasm (predominant la pacienții cu afecțiuni bronhospastice preexistente) ² , astm bronșic
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	pigmentare palpebrală ² , hirsutism ² , hiperpigmentare a pielii (perioculară)
	Cu frecvență necunoscută	alopecie, modificare a culorii pielii (periocular)

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Cu frecvență necunoscută	oboseală
---	--------------------------	----------

¹ reacții adverse observate doar la administrarea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți

² reacții adverse observate doar la administrarea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, Vizimaco (bimatoprost/timolol) se absoarbe în circulația sistemică. Absorbția timololului poate provoca reacții adverse similare celor observate în cazul administrării sistemice a beta-blocantelor. Incidența reacțiilor adverse sistemice, ca urmare a administrării topice oftalmice, este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a reduce absorbția sistemică vezi pct. 4.2.

Reacțiile adverse suplimentare care s-au observat după administrarea în monoterapie a uneia dintre substanțele active (bimatoprost sau timolol) și a căror apariție este probabilă și după administrarea de Vizimaco sunt prezentate mai jos în Tabelul 2:

Tabelul 2

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	reacții alergice sistemice, inclusiv anafilaxie ¹
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	hipoglicemie ¹
<i>Tulburări psihice</i>	depresie ¹ , amnezie ¹ , halucinații ¹
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	sincopă ¹ , accident vascular cerebral ¹ , accentuare a semnelor și simptomelor de miastenia gravis ¹ , parestezie ¹ , ischemie cerebrală ¹
<i>Tulburări oculare</i>	sensibilitate scăzută a corneei ¹ , diplopie ¹ , ptoză ¹ , dezlipire a coroidelor în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare (vezi pct. 4.4) ¹ , cheratită ¹ , blefarospasm ² , hemoragie retiniană ² , uveită ² , periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandină (foarte frecvente)
<i>Tulburări cardiace</i>	bloc atrio-ventricular ¹ , stop cardiac ¹ , aritmie ¹ , insuficiență cardiacă ¹ , insuficiență cardiacă congestivă ¹ , dureri toracice ¹ , palpitații ¹ , edem ¹
<i>Tulburări vasculare</i>	hipotensiune arterială ¹ , fenomen Raynaud ¹ , mâini și picioare reci ¹
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	exacerbare a astmului bronșic ² , exacerbare a BPOC ² , tuse ¹
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	greață ^{1,2} , diaree ¹ , dispepsie ¹ , xerostomie ¹ , dureri abdominale ¹ , vărsături ¹
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	erupții cutanate psoriaziforme sau exacerbare a psoriazisului ¹ , erupții cutanate tranzitorii ¹
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	mialgie ¹
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	disfuncții sexuale ¹ , scădere a libidoului ¹
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie ^{1,2}
<i>Investigații diagnostice</i>	valori anormale ale testelor funcției hepatice (TFH) ²

¹ reacții adverse observate la administrarea de timolol

² reacții adverse observate la administrarea de bimatoprost

Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat

Cazurile de calcifiere a corneei au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor oftalmice care conțin fosfat, la unii pacienți cu cornee deteriorată semnificativ.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP)

Analogii de prostaglandine, inclus bimatoprost, pot induce modificări lipodistrofice periorbitale, care pot duce la adâncirea șanțului palpebral, ptoză, enoftalmie, retracție palpebrală, involuție a dermatocalaziei și expunere a sclerei în partea inferioară a ochiului. De obicei, modificările sunt ușoare, pot apărea cel mai devreme la o lună după inițierea tratamentului cu Vizimaco și pot cauza afectarea câmpului vizual, chiar și în absența recunoașterii acestora de către pacient. PAP este, de asemenea, asociată cu hiperpigmentare sau modificare a culorii pielii în zona perioculară și cu hipertricoză. S-a observat că toate modificările sunt parțial sau complet reversibile la întreruperea tratamentului sau la trecerea la tratamente alternative.

Hiperpigmentarea irisului

Este posibil ca pigmentarea accentuată a irisului să fie permanentă. Modificarea pigmentării este cauzată mai degrabă de conținutul crescut de melanină din melanocite, decât de creșterea numărului de melanocite. Efectele pe termen lung ale pigmentării accentuate a irisului nu sunt cunoscute. Modificările de culoare ale irisului observate în cazul administrării oftalmice a bimatoprost pot să nu fie vizibile timp de mai multe luni sau ani. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se extinde concentric spre periferia irisului și întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. Nici nevi și nici pistruii irisului nu par să fie afectați de tratament. La 12 luni, incidența hiperpigmentării irisului în cazul administrării de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, a fost de 1,5% și nu a crescut după 3 ani de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro.

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul în urma administrării topice de Vizimaco este puțin probabil să se producă sau să fie asociat cu efecte toxice.

Bimatoprost

În cazul în care Vizimaco este ingerat accidental, pot fi utile următoarele informații: în studiile cu durata de două săptămâni, efectuate la șobolan și șoarece, administrarea orală de doze de bimatoprost de până la 100 mg/kg și zi nu a produs niciun fel de toxicitate. Această doză, exprimată în mg/m², raportată la un copil cu greutatea de 10 kg, este de cel puțin 70 ori mai mare decât doza dintr-un flacon de Vizimaco care poate fi înghițită accidental.

Timolol

Simptomele supradozajului sistemic cu timolol includ: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm, cefalee, amețeli, dispnee și stop cardiac. Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală a demonstrat că timololul nu este dializat rapid.

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente oftalmologice, beta-blocante, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

Vizimaco conține două substanțe active: bimatoprost și timolol. Aceste două substanțe active scad presiunea intraoculară crescută (PIO) prin mecanisme de acțiune complementare și efectele asociate determină reducerea suplimentară a PIO, în comparație cu cele determinate de administrarea în monoterapie a oricăreia dintre substanțele active.

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți are debut rapid de acțiune.

Bimatoprost este o substanță activă cu efect hipotensiv puternic la nivel ocular. Este o prostamidă de sinteză, analogă din punct de vedere structural cu prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), care nu acționează prin intermediul niciunui receptor prostaglandinic cunoscut.

Bimatoprost imită selectiv efectele substanțelor biosintetizate nou descoperite numite prostamide. Cu toate acestea, receptorul prostamidic nu a fost încă identificat structural. Mecanismul de acțiune prin care bimatoprost reduce presiunea intraoculară la om constă în creșterea fluxului umorii apoase prin rețeaua trabeculară și intensificarea fluxului uveoscleral.

Timolol este un blocant al receptorilor adrenergici neselectivi de tip β_1 și β_2 , care nu are activitate simpaticomimetică intrinsecă semnificativă, de deprimare miocardică directă sau anestezică locală (stabilizare a membranei). Timolol scade PIO prin reducerea formării umorii apoase. Mecanismul de acțiune exact nu este stabilit în mod clar, dar intervine probabil inhibarea sintezei intense de AMP ciclic, indusă de stimularea beta-adrenergică endogenă.

Efecte clinice

Un studiu clinic (dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele), cu durata a 12 săptămâni, a comparat eficacitatea și siguranța bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți, la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară. Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți a avut o eficacitate non-inferioară în scăderea PIO, față de administrarea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți: valoarea superioară a ÎI 95% a diferenței între tratamente s-a situat în marja predefinită de 1,5 mm Hg, la fiecare moment din timp evaluat (orele 0, 2 și 8), în săptămâna 12 (pentru analiza primară) și, de asemenea, în săptămânile 2 și 6, pentru modificarea PIO medie la nivelul ochiului cu un stadiu mai avansat al bolii, față de valoarea inițială (PIO la nivelul ochiului cu un stadiu mai avansat al bolii se referă la ochiul care prezintă o valoare PIO medie diurnă mai mare la momentul inițial). De fapt, limita superioară a ÎI 95% nu a depășit 0,14 mm Hg în săptămâna 12.

În ambele grupuri de tratament s-au evidențiat scăderi medii semnificative din punct de vedere statistic și clinic ale PIO la nivelul ochiului cu un stadiu mai avansat al bolii, față de valoarea inițială, la toate momentele de timp din perioada de monitorizare, pe întreaga durată a studiului ($p < 0,001$). Modificările medii ale PIO la nivelul ochiului cu un stadiu mai avansat al bolii, față de momentul inițial, au variat de la -9,16 la -7,98 mm Hg în grupul de tratament cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți și de la -9,03 la -7,72 mm Hg în grupul de tratament cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți, în cadrul studiului cu durata de 12 săptămâni.

Administrarea de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți a determinat o eficacitate în scăderea PIO similară cu cea observată în cazul utilizării de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți, în ceea ce privește PIO medie la nivelul ochilor și la nivelul ochiului cu un stadiu mai avansat al bolii, la fiecare moment de timp din perioada de urmărire, în săptămânile 2, 6 și 12.

Pe baza studiile privind utilizarea de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți, efectul de scădere a PIO determinat de tratamentul cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție nu este inferior celui obținut în urma terapiei cu bimatoprost ca adjuvant (o dată pe zi) și timolol (de două ori pe zi).

Informațiile din literatura existentă privind utilizarea de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți sugerează faptul că administrarea dozei seara poate fi mai eficientă în scăderea PIO, decât administrarea dozei dimineața. Cu toate acestea, atunci când se recomandă administrarea dozei dimineața sau seara, trebuie luat în considerare gradul de complianță.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție fără conservanți la copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

Concentrațiile plasmatice de bimatoprost și timolol au fost determinate într-un studiu încrucișat, efectuat la subiecți sănătoși, care a comparat administrarea acestora în monoterapie cu tratamentul cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți. Absorbția sistemică a substanțelor active administrate în monoterapie a fost minimă și nu a fost influențată de administrarea combinată într-o singură formulare.

În două studii cu durata de 12 luni privind bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți, în timpul cărora s-a determinat absorbția sistemică, nu s-a observat acumularea niciuneia dintre substanțele active.

Bimatoprost

In vitro, bimatoprost traversează cu ușurință corneea și sclera umană. După administrarea oftalmică, expunerea sistemică la bimatoprost este foarte scăzută, fără acumulare în timp. După administrarea oftalmică o dată pe zi a unei picături de bimatoprost 0,03% în ambii ochi, timp de două săptămâni, concentrațiile plasmatice au atins valoarea maximă în decurs de 10 minute de la administrare și au scăzut sub limita inferioară de detectare (0,025 ng/ml) după 1,5 ore de la administrare. Valorile medii ale C_{max} și ale $ASC_{0-24ore}$ au fost similare în zilele 7 și 14, atingând aproximativ 0,08 ng/ml și, respectiv, 0,09 ng x oră/ml, ceea ce indică atingerea unei concentrații plasmatice constante de medicament în prima săptămână de administrare oftalmică.

Bimatoprost se distribuie moderat în țesuturile corpului și volumul sistemic de distribuție la om la starea de echilibru a fost de 0,67 l/kg. În sângele uman, bimatoprost se acumulează, în principal, în plasmă. Bimatoprost se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 88%.

Bimatoprost este principala formă circulantă sanguină, odată ce ajunge în circulația sistemică după administrare oftalmică. Ulterior, bimatoprost este supus oxidării, N-deetilării și glucurononconjugării, pentru a forma diferite tipuri de metaboliți.

Bimatoprost se elimină, în principal, prin excreție renală. Până la 67% din doza administrată intravenos la voluntari sănătoși s-a excretat în urină, iar 25% din doză s-a excretat prin materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, determinat după administrarea intravenoasă, a fost de aproximativ 45 minute; clearance-ul plasmatic total fiind de 1,5 l/oră și kg.

Caracteristici la vârstnici

În urma administrării de două ori pe zi de bimatoprost 0,3 mg/ml, valoarea medie a ASC_{0-24ore} a bimatoprostului de 0,0634 ng x oră/ml la subiecții vârstnici (subiecți cu vârsta de 65 ani și peste) a fost semnificativ mai mare decât valoarea de 0,0218 ng x oră/ml, determinată la adulții tineri sănătoși.

Cu toate acestea, concluzia nu este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece expunerea sistemică atât pentru subiecții vârstnici, cât și pentru cei tineri a rămas foarte mică în urma administrării oftalmice. Nu s-a produs în timp acumularea de bimatoprost în sânge și profilul de siguranță a fost similar la pacienții vârstnici și la cei tineri.

Timolol

După administrarea oftalmică de timolol sub formă de picături oftalmice, soluție 0,5% la persoanele supuse unei intervenții chirurgicale pentru cataractă, concentrația maximă de timolol în umoarea apoasă a fost de 898 ng/ml, după o oră de la administrarea dozei. O parte din doză se absoarbe sistemic, fiind metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Timpul de înjumătățire plasmatică al timololului a fost de 4 până la 6 ore. Timololul este parțial metabolizat la nivel hepatic, fiind excretat renal împreună cu metaboliții săi. Timololul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

Studiile privind toxicitatea după administrare oftalmică de doze repetate de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție care conține conservanți nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Profilul de siguranță oculară și sistemică al substanțelor active individuale este bine stabilit.

Bimatoprost

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, potențialul carcinogen. Studiile la rozătoare au evidențiat avort, caracteristică specifică speciei, la valori ale expunerii sistemice de 33-97 ori mai mari decât cele obținute la om, ca urmare a administrării oftalmice.

Maimuțele cărora li s-a administrat oftalmic, zilnic, bimatoprost cu o concentrație de $\geq 0,03\%$, timp de 1 an, au prezentat o accentuare a pigmentării irisului și reacții perioculare reversibile, dependente de doză, caracterizate prin șanț superior și/sau inferior proeminent și o lărgire a fantei palpebrale. Hiperpigmentarea irisului pare să fie determinată de stimularea crescută a producerii de melanină în melanocite și nu de o creștere a numărului de melanocite. Nu s-au observat modificări funcționale sau microscopice asociate reacțiilor perioculare, iar mecanismul de acțiune prin care apar modificările perioculare nu se cunoaște.

Timolol

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Fosfat disodic heptahidrat

Acid citric monohidrat

Hidroxid de sodiu, soluție 1N și/sau acid clorhidric, soluție 1N (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 28 zile. Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare. Alte perioade și condiții de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție în flacon de culoare albă, opac, de 5 ml, din PEJD și vârf Novelia, alb (PEÎD și silicon) cu capac alb, din PEÎD.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 1 sau 3 flacoane a câte 3 ml soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15422/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2018
Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024