

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 0,3 mg bimatoprosti ja 5 mg timolooli (6,8 mg timoloolmaleaadina).
INN. *Bimatoprostum, timololum*

Teadavaolevat toimet omav ahiaine

Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosfaati ühes tilgas).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge värvitu vesilahus, praktiliselt ei sisalda osakesi.

pH: 6,8...7,8

Osmolaalsus: 290 mOsm/kg \pm 10% (261...319 mOsm/kg)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei allu ravile paiksete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutele (sh eakad)

Soovitav annus on üks tilk Vizimaco'd haige(te)sse silma(de)sse üks kord ööpäevas hommikul või õhtul. Ravimit tuleb iga päev manustada samal ajal.

Olemasolevad kirjanduse andmed säilitusainet sisaldavate bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade kohta viitavad, et õhtune manustamine võib olla silmasisese rõhu langetamisel tõhusama toimega kui hommikune manustamine. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse ravisoostumuse tõenäosust (vt lõik 5.1).

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise ettenähtud annusega. Annus ei tohi ületada ühte tilka haigestunud silma(desse) ööpäevas.

Neeru- ja maksakahjustus

Säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahust ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb selliste patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Lapsed

Säilitusainevaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kui kasutatakse rohkem kui üht paikset silmaravimit, tuleb ravimid silma tilgutada vähemalt 5-minutilise vahega.

Süsteemse imendumise vähendamiseks tuleb avaldada survet silma ninapoolsele nurgale või sulgeda silmad 2 minutiks. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ja tugevdada lokaalset toimet.

Vizimaco silmatilkade lahus on steriilne lahus, mis ei sisalda säilitusaineid.

Patsiente tuleb juhendada, et nad enne kasutamist peseksid käsi ja väldiksid mahuti otsa kokkupuutumist silma või seda ümbritseva piirkonnaga, sest see võib põhjustada silmavigastusi. Patsiente tuleb samuti juhendada, et valesi käsitsetud silmalahused võivad saastuda levinud bakteritega, mis teadaolevalt põhjustavad silmainfektsioone. Saastunud lahuste kasutamine võib põhjustada rasket silmakahjustust ja sellele järgnevat nägemise kaotust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Reaktiivne hingamisteede haigus, sealhulgas bronhiaalastma või selle varasem esinemine, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, mis ei ole kontrollitav südamerütmuriga. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu teised paikset manustatavad silmaravimid, võivad Vizimaco's sisalduvad toimeained (timolool/bimatoprost) imenduda süsteemset. Individuaalsete toimeainete süsteemse imendumise suurenemist ei ole täheldatud säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega. Beetaadrenergilise koostisosa timolooli tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, pulmonaalsed ja teised kõrvaltoimed, mida täheldatakse süsteemsete beetablokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on paiksete silmaravimite manustamise järel väiksem kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haigustega (nt südame koronaartõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja beetablokaatoritega hüpotensiivset ravi saavaid patsiente tuleb kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida nende haiguste süvenemise nähtude ja kõrvaltoimete suhtes.

Negatiivse toime tõttu juhtajale tuleb beetablokaatoreid esimese astme südameblokaadiga patsientidele anda ettevaatlikult.

Vaskulaarsed häired

Raske perifeerse vereringehäirega (st Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatlikult.

Respiratoorsed häired

Astmaga patsientidel on teatatud pärast teatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamist hingamisteede reaktsioonidest, sealhulgas surmast bronhospasmi tõttu.

Vizimaco't tuleb kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel kasutada ettevaatlikult ja ainult siis, kui kasu ületab võimaliku riski.

Endokriinsüsteemi häired

Beetaadrenoblokaatoreid tuleb manustada ettevaatlikult patsientidele, kellel esineb spontaanne hüpoglükeemia või labiilne diabeet, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpoglükeemia nähte ja sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad samuti varjata hüpertüreooosi nähte.

Sarvkesta haigused

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatlikult.

Teised beetablokaatorid

Timolooli manustamisel patsientidele, kes juba saavad süsteemset ravi beetablokaatoriga, võivad tugevneda toime silmasisele rõhule või süsteemse beetablokaadi teadaolevad toimed. Nende patsientide ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida. Kahe paikse beetablokaatori samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite võtmise ajal võivad patsiendid, kellel on anamneesis atoopia või raske anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, reageerida korduvale kokkupuutele nende allergeenidega tugevamini ega pruugi alluda anafülaktiliste reaktsioonide raviks kasutatava adrenaliini tavapärasele annusele.

Soonkesta irdumine

Vesivedeliku tekkimise vastaste ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisel pärast filtrimisprotseduure on teateid soonkesta irdumisest.

Kirurgiline anesteesia

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad blokeerida süsteemsete beetaagonistide, nt adrenaliini toimet. Anestesioloogile tuleb öelda, kui patsient saab timolooli.

Maks

Patsientidel, kellel oli anamneesis kerge maksahaigus või ravi algusesalaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja/või bilirubiini väärtuste kõrvalekalded, ei tekitanud bimatoprosti silmatilgad 24 kuu jooksul kõrvaltoimeid maksafunktsioonis. Silma manustataval timoloolil puuduvad teadaolevad kõrvaltoimed maksafunktsioonile.

Okulaarne

Kuna säilitusainetevaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/ml + 5 mg/ml silmatilkade lahuse kasutamise ajal on kirjeldatud prostaglandiini analoogide põhjustatud periorbitopaatiat (*prostaglandin analogue periorbitopathy*, PAP) ja vikerkesta suurenenud pigmentatsiooni, tuleb patsienti nendest võimalikest kõrvaltoimetest informeerida enne ravi alustamist. Mõned nendest muutustest võivad olla püsivad ning põhjustada nägemisvälja ahenemist ja ainult ühe silma ravimisel põhjustada silmade erinevat väljanägemist (vt lõik 4.8).

Säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse kasutamisel on teatatud makula ödeemist, sealhulgas tsüstoidsest makula ödeemist. Seetõttu tuleb Vizimaco'd kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on afaakia, pseudoafaakia koos rebenenud tagumise läätsekapsliga või teadaolevad makula ödeemi riskitegurid (nt silmasisene operatsioon, reetina veeniummistused, põletikuline silmahaigus ja diabeetiline retinopaatia). Vizimaco'd tuleb kasutada ettevaatlikult ägeda silmasisese põletikuga (nt uveiit) patsientidel, sest põletik võib ägeneda.

Nahk

Kohtades, kus bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahus puutub korduvalt kokku nahapinnaga, esineb karvakasvu võimalus. Seetõttu on tähtis manustada Vizimaco'd juhiste kohaselt ja vältida selle sattumist põsele või teistele nahapiirkondadele.

Muud seisundid

Säilitusainevaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahust ei ole uuritud silma põletikuliste seisunditega, neovaskulaarse, põletikulise, suletudnurga glaukoomi, kaasasündinud glaukoomi või kitsanurga glaukoomiga patsientidel.

0,3 mg/ml bimatoprosti uuringutes glaukoomi või silma hüpertensiooniga patsientidel on näidatud, et silma sagedasem kokkupuude enam kui 1 annuse bimatoprostiga ööpäevas võib nõrgendada silmasisest rõhku alandavat toimet. Patsiente, kes kasutavad Vizimaco'd koos teiste prostaglandiini analoogidega, tuleb jälgida silmasisese rõhu muutuste suhtes.

Patsiendid, kellel on anamneesis kontaktülitundlikkus hõbeda suhtes, ei tohi seda ravimit kasutada, sest tilgad võivad sisaldada hõbedajääke.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooniga ei ole tehtud spetsiifilisi koostoimeuuringuid.

Oftalmoloogilise beetablokaatori lahuse samaaegsel manustamisel suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, guanetidiini, beetaadrenoblokaatorite, parasümpatomimeetikumide, antiarütmikumide (sealhulgas amiodaroon) ja digitaalsete glükosiididega on võimalik aditiivne toime, mis põhjustab hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardiat.

Kombineeritud ravi ajal CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooliga on teatatud süsteemse beetablokaadi tugevnemisest (nt südame löögisageduse vähenemine, depressioon).

Aeg-ajalt on teatatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) samaaegsel kasutamisel tekkinud müdriaasist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vizimaco'd ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole selgelt näidustatud. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Bimatoprost

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust suurte, emasloomale toksiliste annuste juures (vt lõik 5.3).

Timolool

Epidemioloogilistes uuringutes ei ole ilmnenud väärarenguid põhjustavat toimet, kuid beetablokaatorite manustamisel suu kaudu esineb emakasisese kasvupeetuse risk. Lisaks on vastsündinul täheldatud beetablokaadi nähte ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui Vizimaco'd kasutatakse sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida. Timolooliga tehtud loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust annuste juures, mis on kliiniliselt kasutatavatest palju suuremad (vt lõik 5.3).

Imetamine

Timolool

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Siiski ei ole timolooli sisaldavate silmatilkade terapeutiliste annuste puhul tõenäoline, et rinnapiimas esineks selline kogus, mis põhjustaks imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Bimatoprost

Ei ole teada, kas bimatoprost eritub inimese rinnapiima, kuid see eritub lakteerivate rottide piima. Imetavad naised ei tohi Vizimaco'd kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse mõju kohta inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vizimaco mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Nagu kõigi silmaravimite puhul, kui ravimi silma tilgutamisel tekib mööduv nägemise hägustumine, peab patsient enne auto juhtimist või masinate kasutamist ootama, kuni nägemine selgineb.

4.8 Kõrvaltoimed

Säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahus

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimed, millest teatati säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse kliinilises uuringus, piirduvad nendega, millest oli varem teatatud seoses säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega või eraldi toimeainete bimatoprosti või timolooliga. Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud uusi kõrvaltoimeid, mis oleksid spetsiifilised säilitusaine vabale bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusele.

Enamik kõrvaltoimetest, millest teatati säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega, olid okulaarsed, kerged ja mitte ükski ei olnud tõsine. 12-nädalase uuringu alusel üks kord ööpäevas manustatava säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega oli kõige sagedasem teatatud kõrvaltoime konjunktivi hüperemia (peamiselt minimaalne kuni kerge ja arvatavasti mittepõletikulise iseloomuga), mis esines ligikaudu 21%-l patsientidest ja viis ravi katkestamisele 1,4%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, millest teatati nii säilitusaine vaba kui ka säilitusainega bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse kliinilistes uuringutes (igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras) või turuletulekujärgselt.

Allpool toodud võimalike kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiselt:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv	$< 1/10\ 000$
Teadmata	Sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata	ülitundlikkusreaktsioonid, sh allergilise dermatiidi, angioödeemi, silmaallergia nähud või sümptomid
<i>Psihhiaatrilised häired</i>	Teadmata	unetus ² , hirmuunenäod ²
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	peavalu
	Teadmata	düsgeusia ² , pearinglus
<i>Silma kahjustused</i>	Väga sage	konjunktivi hüperemia
	Sage	punktjas keratiit, sarvkesta erosioon ² , põletustunne ² , konjunktivi ärritus ¹ , silma sügelus, torkimistunne silmas ² , võõrkehatus silmas, silma kuivus, silmalau erüteem, silmavalu, fotofoobia, eritis silmast, nägemishäired ² , silmalau sügelemine, nägemisteravuse halvenemine ² , blefariit ² , silmalau turse, silma ärritus, suurenenud pisaravool, ripsmete kasv
	Aeg-ajalt	iriit ² , konjunktivi turse ² , silmalau valu ² , ebanormaalne tunne silmas ¹ , astenopia, trihhiaas ² , iirise hüperpigmentatsioon ² , silmalau retraktsioon ² , ripsmete värvimuutused (tumenemine) ¹
	Teadmata	tsüstoidne makula ödeem ² , silmade turse, nägemise hägustumine ² ebamugavustunne silmas
<i>Südame häired</i>	Teadmata	bradükardia
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Teadmata	hüpertensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	riniit ²
	Aeg-ajalt	düspnoe
	Teadmata	bronhospasm (peamiselt varasema bronhospastilise haigusega patsientidel) ² , astma
<i>Naha ja nahaaluskoeh kahjustused</i>	Sage	silmalau pigmentatsioon ² , hirsutism ² , naha hüperpigmentatsioon (periokulaarne)
	Teadmata	alopeetsia, naha värvimuutus (periokulaarne)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Teadmata	väsimus

¹ kõrvaltoimed, mida on täheldatud ainult säilitusainevaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega

² kõrvaltoimed, mida on täheldatud ainult säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega

Nagu teised paikset manustatavad silmaravimid, imendub ka Vizimaco (bimatoprost/timolool) süsteemsesse vereringesse. Timolooli imendumine võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid, nagu täheldatakse süsteemsete beetablokaatoritega. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on pärast paikset silma manustamist väiksem kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi toimeainega (bimatoprost või timolool) eraldi ja mis võivad esineda ka Vizimaco'ga, on loetletud tabelis 2.

Tabel 2

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia ¹
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	hüpoglükeemia ¹
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	depressioon ¹ , mälukaotus ¹ , hallutsinatsioonid ¹
<i>Närvisüsteemi häired</i>	minestus ¹ , tserebrovaskulaarne atakk ¹ , <i>myasthenia gravis</i> 'e nähtude ja sümptomite süvenemine ¹ , paresteesia ¹ , ajuisheemia ¹
<i>Silma kahjustused</i>	sarvkesta vähenenud tundlikkus ¹ , kahelinägemine ¹ , ptoos ¹ , soonkesta irdumine filtratsioonkirurgia järel (vt lõik 4.4) ¹ , keratiit ¹ , blefarospasm ² , võrkkesta verejooks ² , uveiid ² , prostaglandiini analoogide põhjustatud periorbitopaatia (väga sage)
<i>Südame häired</i>	atrioventrikulaarne blokaad ¹ , südameseiskus ¹ , arütmia ¹ , südamepuudulikkus ¹ , südame paispuudulikkus ¹ , rindkerevalu ¹ , südame pekslemine ¹ , turse ¹
<i>Vaskulaarsed häired</i>	hüpotensioon ¹ , Raynaud' fenomen ¹ , käte ja jalgade külmus ¹
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	astma ägenemine ² , KOK-i ägenemine ² , köha ¹
<i>Seedetrakti häired</i>	iiveldus ^{1,2} , kõhulahtisus ¹ , düspepsia ¹ , suukuivus ¹ , kõhuvalu ¹ , oksendamine ¹
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	psoriaasisarnane lööve ¹ või psoriaasi ägenemine ¹ , nahalööve ¹
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	müalgia ¹
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	seksuaalfunktsiooni häire ¹ , libiido langus ¹
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	asteenia ^{1,2}
<i>Uuringud</i>	kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ²

¹ kõrvaltoimed, mida täheldati timoloogiga

² kõrvaltoimed, mida täheldati bimatoprostiga

Fosfaati sisaldavate silmatilkade puhul teatatud kõrvaltoimed

Sarvkesta kaltsifikatsiooni juhtudest on väga harva teatatud seoses fosfaati sisaldavate silmatilkade kasutamisega mõnedel sarvkesta olulise kahjustusega patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Prostaglandiini analoogide põhjustatud periorbitopaatia (PAP)

Prostaglandiini analoogid, sealhulgas bimatoprost, võivad esile kutsuda periorbitaalseid lipodüstroofilisi muutusi, mis võivad viia silmalau vao süvenemise, ptoosi, enoftalmi, silmalau retraktsiooni, dermatokalaasi vähenemise ja skleera alumise osa liigse paljastumiseni. Muutused on enamasti kerged, võivad tekkida juba üks kuu pärast ravi alustamist Vizimaco'ga ning võivad põhjustada nägemisvälja ahenemist isegi juhul, kui patsient ise seda ei märka. PAP-i seostatakse ka periokulaarse naha hüperpigmentatsiooni või pigmentatsiooni muutuste ning hüpertrihoosiga. Ravi lõpetamisel või üleminekul muule ravile on täheldatud kõigi muutuste osalist või täielikku taandumist.

Vikerkesta hüperpigmentatsioon

Vikerkesta suurenenud pigmentatsioon on tõenäoliselt püsiv. Pigmentatsiooni muutust põhjustab pigem suurenenud melaniinisaldus melanotsüütides kui melanotsüütide arvu suurenemine. Vikerkesta suurenenud pigmentatsiooni pikaajalised tagajärjed ei ole teada. Bimatoprosti silma manustamisega kaasnevad vikerkesta värvimuutused ei pruugi olla märgatavad mitu kuud kuni aastat. Tavaliselt laieneb pupilli ümbritsev pruun pigmentatsioon kontsentriselt vikerkesta välisserva suunas

ja kogu vikerkest või selle osad muutuvad pruunikamaks. Teadaolevalt ei mõjuta ravi vikerkesta pigmendilaike ega tähne. Bimatoprosti 0,3 mg/ml sisaldusega silmatilkade lahuse korral oli vikerkesta hüperpigmentatsiooni esinemissagedus 12. kasutuskuul 1,5% ning see ei suurenenud kolmeastase ravi järel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vizimaco paikne üleannustamine ei ole tõenäoline ega seostatav toksilisusega.

Bimatoprost

Vizimaco tahtmatul allaneelamisel võib olla kasulik järgnev teave: kahepäevases uuringus rottidel ja hiirtel ei põhjustanud suukaudse bimatoprosti annused kuni 100 mg/kg ööpäevas mingit toksilisust. See annus väljendatuna mg/m² on vähemalt 70 korda suurem kui ühe pudeli Vizimaco tahtmatu manustamine 10 kg kaaluvale lapsele.

Timolool

Timolooli süsteemse üleannustamise sümptomite hulka kuuluvad bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, peeringlus, hingeldus ja südameseiskus. Neerupuudulikkusega patsientide uuring näitas, et timolool ei ole kergesti dialüüsiv.

Üleannustamisel peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, beetablokaatorid, ATC-kood: S01ED51

Toimemehhanism

Vizimaco sisaldab kaht toimeainet – bimatoprosti ja timolooli. Need kaks komponenti langetavad silmasisest rõhku teineteist täiendavate toimemehhanismide kaudu ja kombineeritud toime tulemusel tekib täiendav silma siserõhu langus võrreldes kummagi preparaadi eraldi manustamisega. Säilitusainevalgal bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusel on kiire toime algus.

Bimatoprost on tugevatoimeline silmasisest rõhku langetav toimeaine. See on sünteetiline prostamiid, mis on ehituselt sarnane prostaglandiiniga F_{2α} (PGF_{2α}) ega toimi ühegi tuntud prostaglandiini retseptori kaudu.

Bimatoprost jäljendab selektiivselt hiljuti avastatud prostamiidideks nimetatavate ainete toimeid. Prostamiidi retseptorit ei ole siiski veel struktuuriliselt tuvastatud. Bimatoprost langetab inimesel silma siserõhku, suurendades vesivedeliku väljavoolu läbi trabekulaarvõrgustiku ja soodustades uveoskleraalsel väljavoolu.

Timolool on mitteselektiivne beeta₁- ja beeta₂-adrenoretseptori blokaator, millel ei ole olulist sisemist sümpatomimeetilist, otseselt müokardi pärssivat ega lokaalanesteetilist (membraane stabiliseerivat) toimet. Timolool langetab silmasisest rõhku, vähendades vesivedeliku moodustumist. Timolooli täpne toimemehhanism ei ole kindlaks tehtud, kuid tõenäoline on endogeense beetaadrenergilise stimulatsiooni tõttu suurenenud tsüklilise AMP-i sünteesi inhibeerimine.

Kliinilised toimed

12-nädalane (topelpime, randomiseeritud, paralleelrühmaga) kliiniline uuring võrdles säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse efektiivsust ja ohutust säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega glaukoomi või silma hüpertensiooniga patsientidel. Säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahus saavutas samaväärse silmasisest rõhku langetava toime võrreldes säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega: ravimitevahelise erinevuse 95% CI ülemine piir oli eelnevalt kindlaksmääratud 1,5 mmHg marginaali sees igas hinnatud ajapunktis (0, 2 ja 8 tundi) 12. nädalal (esmise analüüsi jaoks) ning samuti 2. ja 6. nädalal halvema silma keskmise silmasisese rõhu muutuse osas võrreldes algsega (halbema silma siserõhk tähendab silma, millel on kõrgem keskmine ööpäevane siserõhk uuringu alguses). Tegelikult ei ületanud 95% CI ülemine piir 12. nädalal 0,14 mmHg.

Mõlemad ravirühmad näitasid statistiliselt ja kliiniliselt olulisi keskmisi halvema silma siserõhu langusi võrreldes algsega kõigis jälgimise ajapunktides kogu uuringu jooksul ($p < 0,001$). Halbema silma siserõhu keskmine muutus võrreldes algsega oli vahemikus $-9,16$ kuni $-7,98$ mmHg säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse rühmas ja $-9,03$ kuni $-7,72$ mmHg säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse rühmas 12-nädalase uuringu jooksul.

Säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahus saavutas samuti võrdse silma siserõhku langetava toime võrreldes säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega keskmises ja halvemas silmas igas jälgimise ajapunktis 2., 6. ja 12. nädalal.

Säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse uuringute alusel ole bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse silmasisest rõhku langetav toime nõrgem sellest, mis saavutatakse ravi korral bimatoprosti (üks kord ööpäevas) ja timolooliga (kaks korda ööpäevas).

Olemasolevad kirjanduse andmed säilitusainet sisaldavate bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade kohta viitavad, et õhtune manustamine võib olla silmasisese rõhu langetamisel tõhusama toimega kui hommikune manustamine. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse ravisoostumuse tõenäosust.

Lapsed

Säilitusaine vaba bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahus

Bimatoprosti ja timolooli plasmakontsentratsioonid määrati ristuvuuringus, mis võrdles monoterapiaid säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahusega tervetel osalejatel. Individuaalsete komponentide süsteemne imendumine oli minimaalne ja seda ei mõjutanud koosmanustamine ühes ravimvormis.

Kahes 12-kuulises säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse uuringus, milles mõõdeti süsteemset imendumist, ei täheldatud kummagi toimeaine kuhjumist.

Bimatoprost

Bimatoprost läbib *in vitro* hästi inimese sarvkesta ja kõvakesta. Pärast silma manustamist on bimatoprosti süsteemne ekspositsioon väga väike ja aja jooksul kuhjumist ei esine. Pärast 0,03% bimatoprosti ühe tilga üks kord ööpäevas mõlemasse silma manustamist kahe nädala jooksul saavutasid kontsentratsioonid veres maksimumi 10 minutit pärast annustamist ja vähenesid allapoole alumist määramispiiri (0,025 ng/ml) 1,5 tunni jooksul pärast annustamist. Keskmised C_{max} ja AUC_{0-24h} väärtused olid 7. ja 14. päeval samasugused, vastavalt ligikaudu 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, näidates, et ravimi tasakaalukontsentratsioon saavutati silma manustamise esimesel nädalal.

Bimatoprost jaotub keha kudedes mõõdukalt ja süsteemne jaotusruumala inimestel oli tasakaalukontsentratsioonil 0,67 l/kg. Inimese veres on bimatoprost peamiselt plasmas. Bimatoprost seondub plasmavalkudega ligikaudu 88% ulatuses.

Kui silma manustatud ravim jõuab süsteemsesse ringesse, on bimatoprost peamine tsirkuleeriv vorm veres. Seejärel toimub bimatoprosti oksüdatsioon, N-deetülatsioon ja glükuronidatsioon, mille käigus moodustub hulk erinevaid metaboliite.

Bimatoprost eritub peamiselt neerude kaudu, kuni 67% tervetele vabatahtlikele manustatud intravenoosest annusest eritus uriiniga, 25% annusest eritus väljaheitega. Veenisisese manustamise järel määratud eritumise poolväärtusaeg oli ligikaudu 45 minutit, vere kogukliirens oli 1,5 l/h/kg.

Ravimi omadused eakatel

Pärast bimatoprosti 0,3 mg/ml kaks korda ööpäevas annustamist oli bimatoprosti keskmine AUC_{0-24h} väärtus 0,0634 ng•h/ml eakatel (65-aastased või vanemad) oluliselt suurem kui 0,0218 ng•h/ml tervetel noortel täiskasvanutel.

Siiski ei ole see leid kliiniliselt oluline, sest nii eakate kui ka noorte uuringus osalejate süsteemne ekspositsioon oli pärast ravimi silma manustamist väga väike. Bimatoprost ei kuhjunud veres aja jooksul ning ohutusprofiil oli eakatel ja noortel patsientidel samasugune.

Timolool

Pärast 0,5% silmatilkade silma manustamist inimestele, kellele tehti kaeoperatsioon, oli üks tund pärast annustamist timolooli maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus 898 ng/ml. Osa annusest imendub süsteemselt ja metaboliseeritakse ulatuslikult maksas. Timolooli poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 4...6 tundi. Timolool metaboliseeritakse osaliselt maksas ning timolool ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu. Timolool ei seondu plasmavalkudega ulatuslikult.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahus

Säilitusainet sisaldava bimatoprosti/timolooli 0,3 mg/5 mg/ml silmatilkade lahuse korduvannuste okulaarse toksilisuse uuringud ei näidanud erilist ohtu inimestele. Üksikute koostisosade okulaarne ja süsteemne ohutusprofiil on hästi teada.

Bimatoprost

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringutes närilistel esines liigispetsiifiline abort süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli 33...97 korda suurem kui inimestel pärast okulaarset manustamist.

Ahvidel, kellele manustati bimatoprosti okulaarselt kontsentratsioonides $\geq 0,03\%$ iga päev 1 aasta vältel, suurenes vikerkesta pigmentatsioon ja ilmsid pöörduvad, annusest sõltuvad periokulaarsed toimed, mida iseloomustas väljendunud ülemine ja/või alumine *sulcus lacrimalis* ja palpebraalse fissuuri laienemine. Vikerkesta suurenenud pigmentatsioon näib olevat põhjustatud melaniini suurenenud tootmisest melanotsüütides ja mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Periokulaarse toimega seoses ei ole leitud funktsionaalseid ega mikroskoopilisi muutusi, periokulaarsete muutuste tekkemehhanism ei ole teada.

Timolool

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Sidrunhappemonohüdraat E330
Naatriumhüdrosiid E524 või/ja soolhape E507 (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml lahust valges läbipaistmatus 5 ml LDPE pudelis, millel on valge Novelia otsik (HDPE ja silikoon) ning valge HDPE kork.

Pakendi suurused: karbis 1 või 3 pudelit, mis sisaldavad 3 ml ravimit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

956717

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.01.2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.01.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2023