

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 0,3 mg bimatoprostā (*Bimatoprostum*) un 5 mg timolola (*Timololum*) (6,8 mg timolola maleāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

2,68 mg/ml nātrija dihidrogēnfosfāta heptahidrāta (0,0285 mg fosfātu katrā pilienā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums.

Dzidrs, bezkrāsains, sīkas daļiņas praktiski nesaturošs ūdens šķīdums.

Šķīduma pH ir 6,8 - 7,8.

Osmolalitāte ir 290 mOsm/kg \pm 10 % (261-319 mOsm/Kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Intraokulārā spiediena (IOS) pazemināšana pieaugušiem pacientiem ar atvērta kakta glaukomu vai okulāru hipertensiju, kuriem nav pietiekamas atbildes reakcijas uz vietēji lietotiem bēta blokatoriem vai prostaglandīnu analogiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem (tai skaitā gados vecākiem cilvēkiem) ieteicamā deva

Ieteicamā deva ir viens pilienis Vizimaco skartajā(-ās) acī(acīs) vienreiz dienā no rīta vai vakarā. Zāles jālieto vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Par konservantus nesaturošiem bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieniem pieejamie literatūras dati liecina, ka zāļu lietošana vakarā IOS var pazemināt efektīvāk nekā zāļu lietošana no rīta. Apsverot zāļu lietošanu no rīta vai vakarā, jāņem vērā iespējamā līdzestība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja ir izlaista viena deva, ārstēšana jāturpina ar nākamo plānoto devu. Deva nedrīkst pārsniegt vienu pilienus skartajā(-ās) acī(acīs) dienā.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Konservantus nesaturošie bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni nav pētīti pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Tādēļ, ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Pediātriskā populācija

Konservantus nesaturošu bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ja vietēji jālieto vairāk nekā viens oftalmoloģisks līdzeklis, katrs no tiem jālieto ar vismaz 5 minūšu starplaiku.

Veicot nazolakrimālu oklūziju vai aizverot plakstiņus uz 2 minūtēm, sistēmiskā uzsūkšanās mazinās. Tā rezultātā var samazināties sistēmiskās blakusparādības un palielināties vietējā aktivitāte.

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums ir sterils šķīdums, kas nesatur konservantus.

Pacientiem ieteicams pirms lietošanas nomazgāt rokas un nepieļaut, ka pilinātāja uzgalis pieskaras acīm vai zonai ap acīm, jo tādējādi iespējams acis savainot.

Vēl pacienti jāinformē, ka acu šķīdumi, ja ar tiem rīkojas neatbilstoši, var tiks piesārņoti ar baktērijām, kas var izraisīt acu infekcijas. Lietojot piesārņotus šķīdumus ir iespējami nopietni acu bojājumi vai tiem sekojošs redzes zudums.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Reaktīva elpceļu slimība, tai skaitā bronhiālā astma vai bronhiālā astma anamnēzē, smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība.
- Sinusa bradikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms, sinuatriāla blokāde, otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, kas netiek kontrolēta ar elektrokardiostimulatoru. Simptomātiska sirds mazspēja, kardiogēns šoks.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā citi vietēji lietoti oftalmoloģiski līdzekļi, arī Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu aktīvās vielas (bimatoprosts/timolols) var uzsūkties sistēmiski. Lietojot konservantus saturošus bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus, nav novērota pasatiprināta atsevišķo altīvo vielu sistēmiska uzsūkšanās. Pateicoties bēta adrenergiskajai sastāvdaļai timololam, var rasties tāda paša veida kardiovaskulāras, pulmonālas un citas nevēlamas blakusparādības, kādas novērotas, lietojot sistēmiski bēta blokatorus. Sistēmisku NBP sastopamība pēc vietējas oftalmoloģiskas lietošanas ir mazāka nekā pēc sistēmiskas lietošanas. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Sirds funkcijas traucējumi

Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām (piemēram, koronāro sirds slimību, Princmetāla stenokardiju un sirds mazspēju) un hipotensiju ārstēšana ar bēta blokatoriem jāvērtē kritiski un jāapsver ārstēšana ar citām aktīvajām vielām. Jāvēro, vai pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām nerodas šo slimību un nevēlamo blakusparādību pastiprināšanās pazīmes.

Negatīvās ietekmes uz impulsu pārvades laiku dēļ bēta blokatorus pacientiem ar pirmās pakāpes sirdsdarbības blokādi drīkst lietot vienīgi ar piesardzību.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacienti, kuriem ir smagi perifērās asinsrites traucējumi (t.i., Reino slimība vai Reino sindroms smagā formā), jāārstē piesardzīgi.

Respiratorie traucējumi

Pēc dažu oftalmoloģijā izmantotu bēta blokatoru lietošanas ziņots par respiratorām reakcijām, tai skaitā par nāvi bronhu spazmu dēļ astmas slimniekiem.

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir viegla/vidēji smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), un vienīgi tad, ja iespējama ieguvums attaisno iespējamo risku.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Bēta adrenoblokatori piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir bijusi spontāna hipoglikēmija, vai pacientiem ar nestabilu cukura diabētu, jo bēta blokatori var maskēt akūtas hipoglikēmijas pazīmes un simptomus.

Bēta blokatori var maskēt arī hipertireozes pazīmes.

Radzenes slimības

Oftalmoloģijā izmantotie bēta blokatori var izraisīt acu sausumu. Pacienti, kuriem ir radzenes slimības, jāārstē piesardzīgi.

Citi bēta blokatori

Ietekme uz intraokulāro spiedienu vai sistēmiskās bēta blokādes zināmā ietekme var pastiprināties, lietojot timololu pacientiem, kuri jau saņem sistēmiski lietotus bēta blokatorus. Šo pacientu atbildes reakcija rūpīgi jānovēro. Lietot divus vietējas darbības bēta adrenerģiskos blokatorus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Anafilaktiskas reakcijas

Lietojot bēta blokatorus, pacienti, kuriem anamnēzē ir atopija vai smaga anafilaktiska reakcija uz dažādiem alergēniem, var izteiktāk reaģēt uz atkārtotu saskari ar šādiem alergēniem un var nereaģēt uz adrenalīna parastajām devām, kuras lieto anafilaktisku reakciju ārstēšanai.

Dzīslenes atslāņošanās

Lietojot acs šķidrums veidošanos nomācošus līdzekļus (piemēram, timololu, acetazolamīdu) pēc filtrācijas procedūrām, ziņots par dzīslenes atslāņošanās.

Anestēzija ķirurģijā

Oftalmoloģijā lietotie bēta blokatori var bloķēt sistēmiski lietotu β -agonistu, piemēram, adrenalīna, ietekmi. Ja pacients lieto timololu, par to jāinformē anesteziologs.

Aknas

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir viegla aknu slimība vai patoloģisks alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai bilirubīna līmenis terapijas sākumā, bimatoprostam nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz aknu darbību 24 mēnešu laikā. Acīs lietotam timololam nav zināma nelabvēlīga ietekme uz aknu darbību.

Acis

Pirms tiek uzsākta ārstēšana, pacienti jāinformē par iespējamu prostaglandīnu analogu izraisītu periorbitopātiju (PAP) un pastiprinātu varavīksnenes pigmentāciju, jo šādas parādības ir novērotas, lietojot bimatoprostu/timololu 0,3 mg/ml + 5 mg/ml acu pilienus šķīdumu. Dažas no šīm pārmaiņām var būt paliekošas un izraisīt redzes lauka traucējumus un acu izskata atšķirības, ja tiek ārstēta tikai viena acs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot konservantus saturošus bimatoprostu/timololu 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus, ziņots par makulas tūsku, tai skaitā cistoīdu makulas tūsku. Tādēļ Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni jālieto piesardzīgi pacientiem ar afakiju, pacientiem ar pseidoafakiju un lēcas mugurējās kapsulas plīsumu, kā arī pacientiem, kuriem ir zināmi makulas tūskas riska faktori (piemēram, intraokulāra operācija, tīklenes vēnu nosprostošanās, acu iekaisuma slimība un diabētiska retinopātija).

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīvs intraokulārs iekaisums (piemēram, uveīts), jo ir iespējama iekaisuma pastiprināšanās.

Āda

Apvidos, kur Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni atkārtoti saskaras ar ādas virsmu, ir iespējama apmatojuma augšana. Tādējādi ir svarīgi lietot Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus atbilstoši norādījumiem un izvairīties no uzpīlēšanas uz vaiga vai citiem ādas apvidiem.

Citi traucējumi

Konservantus nesaturoši bimatoprostā/timolola 0,3 mg/ml + 5 mg/ml acu pilieni nav pētīti pacientiem ar acu iekaisuma slimībām, neovaskulāru, iekaisīgu, slēgta kakta glaukomu, iedzimtu glaukomu un šaura kakta glaukomu.

Pētījumos par bimatoprostā 0,3 mg/ml lietošanu pacientiem ar glaukomu vai okulāru hipertensiju pierādīts, ka biežāka acs pakļaušana vairāk nekā 1 bimatoprostā dienas devai var mazināt IOS pazeminošo efektivitāti. Pacienti, kuri lieto Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus un citus prostaglandīnu analogus, jānovēro, lai konstatētu iespējamās intraokulārās spiediena pārmaiņas.

Pacientiem, kuriem zināma paaugstināta jutība saskaroties ar sudrabu, šo produktu nevajadzētu lietot, jo zāļu pilieni var saturēt sudraba daļiņas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski mijiedarbības pētījumi ar bimatoprostā / timolola fiksēto kombināciju nav veikti.

Lietojot acīs bēta blokatoru šķīdumu un vienlaicīgi iekšķīgi kalcija kanālu blokatorus, guanetidīnu, bēta adrenoblokatorus, parasimpatomimētiskos līdzekļus, pretaritmijas līdzekļus (tai skaitā amiodaronu) un sirds glikozīdus, iespējama papildinoša ietekme, kuras rezultātā rodas hipotensija un/vai izteikta bradikardija.

Veicot kombinētu ārstēšanu ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, hinidīnu, fluoksefīnu, paroksetīnu) un timololu, ziņots par pastiprinātu sistēmisku bēta blokādi (piemēram, palēninātu sirdsdarbību, depresiju).

Dažkārt ziņots par midriāzi, lietojot vienlaicīgi oftalmoloģiskus bēta blokatorus un adrenalīnu (epinefrīnu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Atbilstošu datu par bimatoprostā / timolola fiksētas kombinācijas lietošanu grūtniecēm nav. Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Bimatoprosts

Atbilstoši klīniskie dati par zāļu iedarbību grūtniecēm nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta toksiska ietekme uz reproduktivitāti, lietojot lielas mātiņei toksiskas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Timolols

Epidemioloģiskie pētījumi neliecina par anomālijas izraisītu ietekmi, bet uzrāda intrauterīnās augšanas aiztures risku, lietojot bēta blokatorus iekšķīgi. Lietojot bēta blokatorus līdz dzemdībām, jaundzimušajiem ir novērotas bēta blokādes pazīmes un simptomi (piemēram, bradikardija, hipotensija, respirators distress un hipoglikēmija). Ja Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus lieto līdz dzemdībām, dzīves pirmajās dienās jaundzimušais rūpīgi jāuzrauga. Dzīvniekiem ar timololu veiktos pētījumos pierādīta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju, lietojot devas, kas būtiski pārsniedz tās, kādas tiktu lietotas klīniskajā praksē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Timolols

Bēta blokatori izdalās krūts pienā. Tomēr maz ticams, ka, lietojot timolola terapeitiskās devas acu pilienu veidā, krūts pienā būs pietiekams daudzums zāļu, kas varētu zīdainim izraisīt bēta blokādes klīniskos simptomus. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Bimatoprosts

Nav zināms, vai bimatoprosts cilvēkam izdalās mātes pienā, bet tas izdalās žurku pienā. Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus nedrīkst lietot sievietes, kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Datu par konservantus nesaturošu bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tāpat kā lietojot citus oftalmoloģiskus līdzekļus, ja pēc zāļu iepilināšanas īslaicīgi ir neskaidra redze, pacientam jāpagaida, līdz redzes asums atjaunojas un tad var vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Konservantus nesaturoši bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums.

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām klīniskos pētījumos ziņots, lietojot konservantus nesaturošus bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus, ietvēra tikai tās, par kurām iepriekš ziņots vai nu lietojot konservantus saturošus bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus, vai kādu no atsevišķajām aktīvajām vielām - bimatoprostu un timololu. Klīniskos pētījumos jaunas, konservantus nesaturošai bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu kombinācijai specifiskas nevēlamās blakusparādības nav novērotas.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots lietojot konservantus nesaturošus bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus, bija saistītas ar acīm, vieglas, un nevienā no gadījumiem tās nebija nopietnas. Pamatojoties uz 12 nedēļas ilgušu konservantus nesaturošu bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu pētījumu, pilieni ievadīti vienu reizi dienā, visbiežāk ziņotā konservantus nesaturošu bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu šķīduma blakusparādība bija konjunktīvas hiperēmija (visbiežāk nenozīmīga līdz viegla, un visticamāk, bez iekaisuma) – ziņots 21% pacientu, kā rezultātā zāles pārtraukuši lietot 1,4% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots gan par konservantus nesaturošiem, gan konservantus saturošiem bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieniem klīniskajos pētījumos (katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā) vai pēcreģistrācijas periodā.

Turpmāk minēto iespējamo nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādu klasifikāciju:

Ļoti bieži	$\geq 1/10$
Bieži	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk	$\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$
Reti	$\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$
Ļoti reti	$< 1/10\ 000$
Nav zināms	biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem

1. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Nav zināms	paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā alergiska dermatīta, angioedēmas, acu alergijas pazīmes vai simptomi
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Nav zināms	bezmiegs ² , nakts murgi ²
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	galvassāpes,
	Nav zināms	disgeizija ² , reibonis
<i>Acu bojājumi</i>	Ļoti bieži	konjunktīvas hiperēmija
	Bieži	punktveida keratīts, radzenes erozija ² , dedzināšanas sajūta ² , konjunktīvas kairinājums ² , acs nieze, durstīšanas sajūta acī ² , svešķermeņa sajūta, sausās acs sindroms, plakstiņa apsārtums, acs sāpes, fotofobija, izdalījumi no acs, redzes traucējumi ² , plakstiņa nieze, redzes asuma samazināšanās ² , blefarīts ² , plakstiņa tūska, acs kairinājums, pārmērīga asarošana, skropstu augšana
	Retāk	irīts ² , konjunktīvas tūska ² , plakstiņa sāpes ² , netipiska sajūta acī ¹ , astenopija, trihiāze ² , varavīksnenes hiperpigmentācija ² , plakstiņa retrakcija ² , skropstu krāsas izmaiņas (kļūst tumšākas) ¹
	Nav zināms	cistoīda makulas tūska ² , acs pietūkums, neskaidra redze ² , diskomforta sajūta acīs
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Nav zināms	badikardija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Nav zināms	hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Bieži	rinīts ²
	Retāk	dispnoja
	Nav zināms	bronhu spazmas (galvenokārt pacientiem ar esošu bronhospastisku slimību) ² , astma
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Bieži	plakstiņu pigmentācija ² , hirsutisms ² , ādas hiperpigmentācija (periokulāra)
	Nav zināms	alopēcija ² , ādas krāsas maiņa (periokulāra)
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nav zināms	nespēks

¹ blakusparādības novērotas lietojot tikai konservantus nesaturošus bimatoprostā/timolola 0.3 mg/ml + 5 mg/ml acu pilienus

² blakusparādības novērotas lietojot tikai konservantus saturošus bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienus

Tāpat kā citi vietēji lietoti oftalmoloģiskie līdzekļi, Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni (bimatoprosts/timolols) uzsūcas sistēmiskajā asinsritē. Timolola uzsūkšanās var izraisīt līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā sistēmiski lietojamie bēta blokatori. Sistēmisku NBP sastopamība pēc vietējas oftalmoloģiskas lietošanas ir mazāka nekā pēc sistēmiskas lietošanas. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot kādu no aktīvajām vielām (bimatoprostu vai timololu) un var rasties arī Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni lietošanas gadījumā, ir uzskaitītas turpmāk 2. tabulā.

2. tabula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība
------------------------------	-------------------------

<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Sistēmiskas alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilakse ¹ .
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija ¹ .
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Depresija ¹ , atmiņas zudums ¹ , halucinācijas ¹
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Sinkope ¹ , cerebrovaskulāri traucējumi ¹ , pastiprinātas <i>myasthenia gravis</i> pazīmes un simptomi ¹ , parestēzijas ¹ , cerebrāla išēmija ¹ .
<i>Acu bojājumi</i>	Samazināta radzenes jutība ¹ , dubultošanās ¹ , ptoze ¹ , dzīslenes atslāņošanās pēc filtrācijas operācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹ , keratīts ¹ , plakstiņu spazmas ² , tīklenes asiņošana ² , uveīts ² , prostaglandīnu analoģu periorbitopātija (ļoti bieži).
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Atrioventrikulāra blokāde ¹ , sirdsdarbības apstāšanās ¹ , aritmija ¹ , sirds mazspēja ¹ , sastrēguma sirds mazspēja ¹ , sāpes krūtīs ¹ , sirdsklauves ¹ , tūska ¹ .
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hipotensija ¹ , Reino sindroms ¹ , aukstas plaukstas un pēdas ¹ .
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Astmas paasinājums ² , HOPS paasinājums ² , klepus ¹ .
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Slikta dūša ^{1,2} , caureja ¹ , dispepsija ¹ , sausa mute ¹ , vēdersāpes ¹ , vemšana ¹ .
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Psoriāzes veida izsitumi ¹ vai psoriāzes paasinājums ¹ , ādas izsitumi ¹ .
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Mialģija ¹ .
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Seksuāla disfunkcija ¹ , samazināta dzimumtieksme ¹ .
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija ^{1,2} .
<i>Izmeklējumi</i>	Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti ²

¹ Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot timololu.

² Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot bimatoprostu.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot fosfātus saturošus acu pilienus

Ļoti reti saistībā ar fosfātus saturošu acu pilienu lietošanu dažiem pacientiem ar nopietniem radzenes bojājumiem ziņots par radzenes pārkaļķošanās gadījumiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Prostaglandīnu analoģu lietošanas izraisīta periorbitopātija (PAP)

Prostaglandīnu analoģi, tostarp bimatoprosts, var izraisīt periorbitālas lipodistrofiskas pārmaiņas, kuru dēļ ir iespējama plakstiņu rievās padziļināšanās, ptoze, enoftalms, plakstiņu retrakcija, dermatohalāzes involūcija un sklēras apakšdaļas redzamība. Parasti pārmaiņas ir vieglas, var rasties jau vienu mēnesi pēc Bitimeco terapijas uzsākšanas un izraisīt redzes lauka defektus, pacientam par to pat nezinot. PAP ir saistīta ar periokulāru ādas hiperpigmentāciju vai krāsas pārmaiņām un hipertrihozi. Ir norādīts, ka pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas vai to aizstāšanas ar citām zālēm, visas pārmaiņas ir daļēji vai pilnībā atgriezeniskas.

Varavīksnenes hiperpigmentācija

Varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanās var būt paliekoša. Pigmentācijas pārmaiņas izraisa melanīna daudzuma palielināšanās melanocītos, nevis melanocītu skaita palielināšanās. Varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanās ilgtermiņa ietekme nav zināma. Varavīksnenes krāsas pārmaiņas, kas rodas pēc oftalmoloģiskas bimatoprosta lietošanas, var nebūt redzamas vairākus mēnešus vai gadus. Parasti brūnā pigmentācija ap zīlīti koncentriski izplešas varavīksnenes perifērijas virzienā, un visa varavīksnene vai tās daļa kļūst brūnāka. Ārstēšana neietekmē ne varavīksnenes dzimumzīmes, ne vasarraibumus.

Pēc 12 mēnešus ilgas bimatoprosta 0,3 mg/ml acu pilienu šķīduma lietošanas varavīksnenes hiperpigmentācijas biežums bija 1,5 %, un pēc trīs gadus ilgas ārstēšanas tas nebija palielinājies.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu vietēja pārdozēšana ir maz ticama un tai nav raksturīga toksiska iedarbība.

Bimatoprosts

Ja Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu ir nejauši norīti, var būt noderīga šāda informācija: divas nedēļas ilgus perorālos pētījumos žurkām un pelēm bimatoprostas devas līdz 100 mg/kg dienā neizraisīja nekādu toksisku ietekmi. Šī deva izteikta kā mg/m² ir vismaz 70 reizu lielāka nekā deva, kas tiek ieņemta, ja 10 kg smags bērns nejauši izdzer vienu Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu pudelīti.

Timolols

Timolola sistēmiskas pārdozēšanas simptomi ir bradikardija, hipotensija, bronhu spazmas, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums un sirds apstāšanās. Pētījumā pacientiem ar nieru mazspēju konstatēja, ka timololu nevar viegli izvadīt ar dialīzi.

Ja notiek pārdozēšana, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, bēta adrenoreceptoru blokatori, ATK kods: S01ED51

Darbības mehānisms

Vizimaco 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu satur divas aktīvās vielas: bimatoprostu un timololu. Abas sastāvdaļas pazemina paaugstināto intraokulāro spiedienu (IOS) ar savstarpēji papildinošiem darbības mehānismiem, un kombinētas ietekmes rezultātā IOS pazeminās vairāk, nekā lietojot kādu no sastāvdaļām atsevišķi.

Konservantus nesaturošiem bimatoprost/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieniem ir ātrs darbības sākums.

Bimatoprosts ir spēcīga acu spiedienu pazeminoša aktīvā viela. Tas ir sintētisks prostamīds, strukturāli saistīts ar prostaglandīnu F_{2α} (PGF_{2α}), kas nedarbojas ne ar vienu zināmā prostaglandīna receptora starpniecību.

Bimatoprosts selektīvi atdarina jaunatklātu biosintētisku vielu prostamīdu ietekmi. Tomēr prostamīda receptors vēl nav strukturāli identificēts. Darbības mehānisms, ar kādu bimatoprosts cilvēkam pazemina intraokulāro spiedienu, saistīts ar acs šķidruma atplūdes caur trabekulāro tīklu palielināšanu un uveosakrālās atplūdes uzlabošanu.

Timolols ir a bēta₁ un bēta₂ neselektīvs adrenoreceptoru blokators, kuram nepiemīt nozīmīga iekšēja simpatomimētiska, tieša miokardu nomācoša vai vietēja anestezējoša (membrānas stabilizējoša) iedarbība. Timolols pazemina IOS, samazinot acs šķidruma veidošanos. Precīzs darbības mehānisms nav skaidri zināms, bet, iespējams, notiek endogēno bēta adrenoreceptoru stimulācijas rezultātā notiekošās pastiprinātās cikliskā AMF sintēzes inhibīcija.

Klīniskā ietekme

12 nedēļās ilgā (dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu) klīniskajā pētījumā tika salīdzināta konservantus nesaturoša bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma un konservantus saturoša bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma efektivitāte un drošums, lietojot pacientim ar glaukomu vai okulāru hipertensiju. Konservantus nesaturoši bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums, sasniedza tādu pat IOS samazināšos kā konservantus saturoši bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums 12. nedēļā (primārajai analīzei), kā arī 2. un 6. nedēļā 95% TI augšējā robeža, vērtējot vidējo IOS izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli acī ar sliktāko veselības stāvokli atšķirības starp ārstēšanas grupām, visos vērtētajos laika punktos (0 stundas, 2 stundas un 8 stundas) iekļāvās iepriekš noteiktajās 1,5 mm Hg robežās (acs ar sliktāko veselības stāvokli nozīmē aci ar augstāko diennakts vidējo IOS sākumstāvoklī). Faktiski 12. nedēļā 95% TI augšējā robeža nepārsniedza 0,14 mm Hg.

Laika punktos, kad pētījuma laikā notika apsekošana, abās ārstēšanas grupās tika novērots IOS acī ar sliktāko veselības stāvokli statistiski un klīniski nozīmīgs vidējais samazinājums ($p < 0,001$) no sākumstāvokļa. 12 nedēļās ilgā pētījumā IOS vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli acī ar sliktāko veselības stāvokli konservantus nesaturošu bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma, grupā bija no -9,16 līdz -7,98 mm Hg, bet konservantu saturošu bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma, grupā — no -9,03 līdz -7,72 mm Hg.

Līdzvērtīga konservantus nesaturošo bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma, efektivitāte salīdzinājumā ar konservantu saturošu bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma, efektivitāte, vērtējot vidējo IOS un IOS acī ar sliktāko veselības stāvokli, tika konstatēta arī visās apsekošanas reizēs — 2., 6. un 12. nedēļā.

Pamatojoties uz konservantus saturošo bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma, pētījumiem, bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīduma, IOS pazeminošais efekts ir vismaz līdzvērtīgs tam, kādu panāk, ja terapijā vienu otram papildus lieto bimatoprostu (vienreiz dienā) un timololu (divreiz dienā).

Pieejamie literatūras dati par konservantu saturošiem bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieniem, šķīdumu, ļauj domāt, ka zāļu lietošana vakarā IOS varētu samazināt efektīvāk nekā zāļu lietošana no rīta, tomēr, apsverot iespēju lietot šīs zāles no rīta vai vakarā, jāņem vērā līdzestības iespējamība.

Pediatriskā populācija

Konservantus nesaturošu bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bimatoprostā/timolola 0,3 mg/ml + 5 mg/ml acu pilieni, šķīdums

Bimatoprostā un timolola koncentrāciju plazmā noteica krusteniskā pētījumā, kurā veselām pētāmām personām monoterapijas salīdzināja ar konservantus saturošu bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni lietošanu. Atsevišķo sastāvdaļu sistēmiskā uzsūkšanās bija minimāla un vienlaicīga lietošana vienā zāļu formā to neietekmēja.

Divos 12 mēnešu pētījumos ar konservantus saturošiem bimatoprostā/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieniem, kuros mērīja sistēmisko uzsūkšanos, nevienas atsevišķās sastāvdaļas uzkrāšanos nenovēroja.

Bimatoprosts

In vitro bimatoprosts labi iekļūst cilvēka radzenē un cīpslenē. Pēc lietošanas acīs bimatoprostā sistēmiskā iedarbība ir ļoti maza, uzkrāšanās laika gaitā nenotiek. Divas nedēļas vienreiz dienā pilinot vienu pilieni 0,03% bimatoprostā abās acīs, maksimālā koncentrācija asinīs tika sasniegta 10 minūšu laikā pēc lietošanas un pazeminājās zem noteikšanas apakšējās robežas (0,025 ng/ml) 1,5 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Vidējās C_{max} un AUC_{0-24h} vērtības 7. un 14. dienā bija līdzīgas un aptuveni attiecīgi

0,08 ng/ml un 0,09 ng•h/ml, kas liecina, ka zāļu līdzsvara koncentrācija tika sasniegta okulāras lietošanas pirmajā nedēļā.

Bimatoprosts mēreni izkļiedējas organisma audos, un sistēmiskais izkļiedes tilpums cilvēkam līdzsvara apstākļos bija 0,67 l/kg. Cilvēka asinīs bimatoprosts atrodas galvenokārt plazmā. Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 88% bimatoprosta.

Tad, kad bimatoprosts pēc okulāras lietošanas nokļūst sistēmiskajā asinsritē, bimatoprosts ir galvenā cirkulējošā viela. Pēc tam notiek bimatoprosta oksidācija, N-deetilēšana un glikuronidācija, veidojoties daudz dažādiem metabolītiem.

Bimatoprosta eliminācija notiek galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm, līdz 67% veseliem brīvprātīgajiem intravenozi ievadītās devas izdalījās urīnā, 25% devas izdalījās izkārnījumos. Eliminācijas pusperiods, kas noteikts pēc intravenozas ievades, bija aptuveni 45 minūtes, kopējais asins klīrens bija 1,5 l/h/kg.

Raksturojums gados vecākiem cilvēkiem

Pēc bimatoprosta 0,3 mg/ml lietošanas divreiz dienā vidējā AUC_{0-24h} vērtība 0,0634 ng•h/ml bimatoprosta gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus vecām vai vecākām pētāmām personām) bija nozīmīgi lielāka nekā 0,0218 ng•h/ml jauniem veseliem pieaugušajiem. Tomēr šī atrade nav klīniski nozīmīga, jo sistēmiskā iedarbība gados vecākiem un jaunākiem cilvēkiem pēc okulāras lietošanas bija ļoti maza. Bimatoprosta uzkrāšanās asinīs laika gaitā nenotika un drošuma profils gados vecākiem un jaunākiem pacientiem bija līdzīgs.

Timolols

Pēc 0,5% acu pilienu šķīduma lietošanas acīs cilvēkiem, kuriem tiek veikta kataraktas operācija, maksimālā timolola koncentrācija acs šķidrumā vienu stundu pēc lietošanas bija 898 ng/ml. Daļa devas uzsūcas sistēmiski, kur tā plaši metabolizējas aknās. Timolola plazmas pusperiods ir aptuveni 4 - 6 stundas. Timolols daļēji metabolizējas aknās un tā metabolīti izdalās caur nierēm. Timolola plaša saistīšanās ar plazmu nenotiek.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums

Atkārtotu devu okulārās toksicitātes pētījumos ar bimatoprosta/timolola 0,3 mg/5 mg/ml acu pilienu šķīdumu īpašs risks cilvēkam nav konstatēts. Atsevišķo sastāvdaļu okulārais un sistēmiskais drošuma profils ir labi pierādīts.

Bimatoprosts

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamo kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumos ar grauzējiem pie sistēmiskās iedarbības līmeņa, kas 33 - 97 reizes pārsniedz to, kas cilvēkam tiek sasniegts pēc okulāras lietošanas, konstatēja sugai specifiskus abortus.

Pērtiķiem, 1 gadu katru dienu lietojot acīs bimatoprostu $\geq 0,03\%$ koncentrācijā, pastiprinājās varavīksnenes pigmentācija un radās atgriezeniska ar devu saistīta ietekme uz periokulāriem audiem, kam raksturīga izteikta augšējā un/vai apakšējā rievā un plakstiņu spraugas paplašināšanās. Pastiprināto varavīksnenes pigmentāciju izraisa pastiprināta melanīna veidošanās melanocītos un nevis palielināts melanocītu skaits. Funkcionālas vai mikroskopiskas pārmaiņas saistībā ar periokulāro ietekmi nav novērotas, un periokulāro izmaiņu darbības mehānisms nav zināms.

Timolols

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta heptahidrāts
Citronskābes monohidrāts E330
Nātrijs hidroksīds E524 un/vai sālsskābe E507 (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

No mikrobioloģijas viedokļa pēc zāļu pirmās atvēršanas tās var uzglabāt ne ilgāk kā 28 dienas. Īpaši uzglabāšanas apstākļi nav nepieciešami. Cits uzglabāšanas ilgums vai apstākļi pēc zāļu atvēršanas ir lietotāja atbildība.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījums pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3.apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

3 ml šķīduma baltās 5ml ZBPE pudelītēs ar baltu Novelia pilinātāju (ABPE un silikons) ar baltu ABPE vāciņu.

Iepakojuma lielums: kartona kastītē 1 vai 3 pudelītes ar 3 ml šķīduma katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

17-0254

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017.gada 30.novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2022