

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latira, 50 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti ja 6,8 mg timoloolmaleaati, mis vastab 5 mg timoloolile.

INN. *Latanoprostum, timololum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 ml lahust sisaldab 0,2 mg bensalkooniumkloriidi

1 ml lahust sisaldab 6,4 mg fosfaati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Lahus on läbipaistev värvusetu vedelik.

pH 5,5...6,5, osmolaalsus 270...330 mOsmol/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgenenud silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi ja okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kui haigus ei allu piisavalt ravile lokaalse beetablokaatoriga või prostaglandiini analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud (kaasa arvatud eakad)

Soovitav annus on üks tilk haigestunud silma(desse) üks kord ööpäevas.

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

Lapsed

Ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Enne silmatilkade tilgutamist tuleb kontaktläätsed eemaldada ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast (vt lõik 4.4).

Kui kasutatakse rohkem kui ühte paikset toimega silma tilgutavat ravimit, peab erinevate ravimite manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit.

Kasutades nasolakrimaalset survet või sulgedes silmad kaheks minutiks, saab vähendada süsteemset imendumist. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ja suurendada paikset toimet.

4.3 Vastunäidustused

Latira on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või anamneesis bronhiaalastma, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroomi sinuatriaalne blokaad, II või III astme AV-blokaad, mis ei ole kardistimulaatoriga kontrollitud, väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

Samamoodi nagu teised paikset manustatavad silmaravimid, imendub latanoprost/timolool süsteemset. Timolooli beetaadrenergilise toime tõttu võivad ilmneda sarnased südameveresoonkonna, pulmonaalsed ja teised kõrvaltoimed, kui süsteemsete beeta-adrenoblokaatorite kasutamise korral. Pärast paikset silmaravimi manustamist on süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus väiksem kui süsteemset manustamise puhul. Süsteemset imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Kardiovaskulaarse haiguse (nt südamepärgarteritõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ning hüpotensiooniga patsientidel tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ja kaaluda ravi mõne teise toimeainega. Kardiovaskulaarse haigusega patsiente tuleb jälgida nende haiguse süvenemise nähtude ja kõrvaltoimete suhtes.

Esimese astme südameblokaadiga patsientidele tohib beetablokaatoreid nende negatiivse toime tõttu juhtajale manustada ainult ettevaatusega.

Timolooli manustamise järgselt on teatatud kardiaalsetest reaktsioonidest ning harva ka surmajuhtudest südamepuudulikkuse tõttu.

Vaskulaarsed häired

Raskete perforeersete vereringehäirete/kahjustustega (nt Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Hingamisteede häired

Mõnede silmasiseste beetablokaatorite manustamise järgselt on teatatud respiratoorsetest reaktsioonidest, sealhulgas surmajuhtumitest astmat põdevatel patsientidel bronhospasmi tõttu. Kerge/keskmise raskusega kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel tuleb Latirat kasutada ettevaatusega ning vaid juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku riski.

Hüpoplükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esineb spontaanne hüpoplükeemia või labiilne diabeet, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpoplükeemia nähtusid ja sümptomeid. Beetablokaatorid võivad varjata ka hüpertüreoidismi sümptomeid.

Sarvkesta haigused

Silmasisesed beetablokaatrid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Teised beetablokaatorid

Kui timolooli manustatakse patsientidele, kes juba kasutavad süsteemseid beetablokaatoreid, võib tugevneda toime silmasisesele rõhule või teadaolevad beetablokaatorite süsteemsed toimed. Nende patsientide ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida. Kahe paikse beeta-adrenergilise blokaatori kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võivad patsiendid, kellel on anamneesis atopia või mitmesugustest allergeenidest põhjustatud raske anafülaktiline reaktsioon, reageerida tugevamalt nende allergeenidega korduval kokkupuutel ja ei pruugi reageerida anafülaktilise reaktsiooni ravis kasutatavatele adrenaliini tavalistele annustele.

Soonkesta irdumine

Soonkesta irdumisest on teatatud vesivedeliku supressioonravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisel pärast filtreerimisprotseduure.

Kirurgiline anesteesia

Beetablokaatoritest silmasisesed preparaadid võivad blokeerida süsteemse beetaagonisti, näiteks adrenaliin, toime. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient saab timolooli.

Samal ajal kasutatavad ravimid

Timoloolil võivad esineda koostoimed teiste ravimitega (vt lõik 4.5).

Teised prostaglandiini analoogid

Kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaatide kasutamine samal ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Vikerkesta pigmentatsiooni muutused

Latanoprost võib järk-järgult muuta silma värvi, suurendades pruuni pigmendi kogust vikerkestas. Samamoodi nagu latanoprosti sisaldavate silmatilkade puhul, täheldati (fotodel põhinevalt) vikerkesta suurenenud pigmentatsiooni 16...20% kõikidel kuni ühe aasta jooksul latanoprosti/timolooliga ravitud patsientidel. Sellist toimet on enamasti täheldatud patsientidel, kelle vikerkestad on segavärvilised, nt rohekaspruunid, kollakaspruunid või sinakas/hallikaspruunid ja on põhjustatud melaniini sisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides. Tüüpiliselt hakkab pruun pigmentatsioon haaratud silmas laienema kontsentriselt pupilli ümbrusest perifeeria suunas, ent pruunimaks võib muutuda kogu vikerkest või teatud osa sellest. Latanoprosti kliinilistes uuringutes on ühtlaselt siniste, hallide, roheliste või pruunide silmadega patsientidel muutusi kaheaastase raviperioodi jooksul tuvastatud harva.

Vikerkesta värvi muutus kujuneb välja aeglaselt ega pruugi olla mitme kuu või aasta jooksul üldse märgatav ning ei ole täheldatud seost mingite sümptomite ega patoloogiliste muutustega.

Pärast ravi lõppu ei ole täheldatud vikerkesta pruuni pigmentatsiooni edasist intensiivistumist, kuid toimunud värvimuutus võib olla jääv.

Ravi ei ole mõjutanud vikerkesta pigmendilaike ega tähne.

Pigmendi kogunemist trabekulaarsesse võrgustikku või mujale eeskambrisse ei ole täheldatud, kuid patsiente tuleb regulaarselt kontrollida ja sõltuvalt kliinilisest seisundist vajadusel lõpetada ravi vikerkesta pigmenteerumise süvenemisel.

Enne ravimi määramist tuleb patsiente informeerida, et nende silmavärv võib muutuda. Unilateraalset ravi saavatel patsientidel võib tekkida heterokroomia.

Silmalau ja ripsmete muutused

Latanoprosti kasutamisel on teatatud silmalaugude naha tumenemisest, mis võib olla pöörduv. Latanoprost võib põhjustada ravitavas silmas ripsmete ja siidkarvade muutusi; need muutused sisaldavad ripsmete suurenenud pikkust, tihedust, pigmentatsiooni ning ripsmete või karvade arvu ja ripsmete kasvu suuna muutusi. Ripsmete muutused on pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Glaukoom

Latanoprosti kasutamise kohta põletikulise, neovaskulaarse, kroonilise suletudnurga või kongenitaalse glaukoomi, samuti avatudnurga glaukoomi korral pseudofaakiaga patsientidel ning pigmentglaukoomi korral dokumenteeritud kogemused puuduvad.

Latanoprostil ei ole pupillile mingit toimet või on see vähene, kuid ägeda suletudnurga glaukoomi kohta dokumenteeritud kogemused puuduvad. Seetõttu on soovitatav nende haigusseisundite puhul latanoprosti/timolooli kasutada ettevaatusega, kuni saadakse rohkem kogemusi.

Herpeetiline keratiit

Latanoprosti tuleb kasutada ettevaatusega herpeetilise keratiidi anamneesiga patsientidel ja tuleb vältida aktiivse *Herpes simplex*-keratiidi juhtudel ning patsientidel, kelle anamneesis esineb spetsiifiliselt prostaglandiini analoogidega seotud retsidiveeruv herpeetiline keratiit..

Makula turse

Ravi ajal latanoprostiga on teatatud makula tursesest, sealhulgas makula tsüstoidse turse tekkest. Need on peamiselt esinenud afaakiaga patsientidel, pseudofaakiaga patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu rebend või patsientidel, kellel on teadaolevad riskifaktorid makula turse esinemiseks. Nendel patsientidel tuleb latanoprosti/timolooli kasutada ettevaatusega.

Abiained

Bensalkooniumkloriid

Latira sisaldab bensalkooniumkloriidi, mida silmaravimites kasutatakse tavaliselt konservandina. Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Kontaktläätsed tuleb enne ravimi manustamist eemaldada ning võib tagasi panna 15 minutit pärast manustamist (vt lõik 4.2).

On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silma ärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Latira't tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi ravimi koostoimeuuringuid Latiraga ei ole läbi viidud.

Kahe prostaglandiini analoogi samaaegsel silma manustamisel on teatatud silmasisese rõhu paradoksaalsetest tõusudest. Seetõttu ei ole kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaadi kasutamine soovitav.

Kui oftalmoloogilisi beeta-adrenoblokaatoreid kasutatakse samal ajal koos suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, beeta-adrenoblokaatorite, antiarütmikumide (sealhulgas amiodaroon), südameglükosiidide, parasümpatomimeetikumide ja guanetidiiniga, võib tekkida aditiivne toime, mis väljendub hüpotensiooni ja/või märkmisväärse bradükardiana.

CYP2D6 inhibiitorite (näiteks kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli samaaegsel kasutamisel on teatatud süsteemse beeta-adrenoblokeeriva toime (näiteks südame löögisageduse aeglustumine, depressioon) tugevnemisest.

Latanoprosti/timolooli silmatilkade kasutamine suukaudselt beetaadrenoblokaatorit võtval patsiendil võib tugevdada silmasisest rõhku langetavat toimet või süsteemset beetaadrenoblokeerivat toimet. Kahe või enama paikse beetaadrenoblokaatori kasutamine ei ole soovitatav.

Silmasiseste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) samaaegse kasutamise tõttu tekkinud müdriaasist on aeg-ajalt teatatud.

Beetablokaatorite kasutamise ajal on klonidiini ravi äkilisel lõpetamisel võimalik hüpertensiivse reaktsiooni tugevnemine.

Beetaadrenoblokaatorid võivad suurendada antidiabeetiliste ravimite hüpopoglükeemilist toimet. Beetaadrenoblokaatorid võivad varjata hüpopoglükeemia nähtusid ja sümptomeid (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Latanoprost

Puuduvad piisavad andmed latanoprosti kasutamise kohta rasedatel naistel.

Loomkatsetel on näidatud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Timolool

Puuduvad piisavad andmed timolooli kasutamise kohta rasedatel. Timolooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on kindlasti hädavajalik. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Epidemioloogilised uuringud ei ole ilmsiks toonud väärearengute esinemist, kuid on näidanud emakasisese kasvupeetuse riski, kui beetablokaatoreid on manustatud suu kaudu. Lisaks on täheldatud beetablokaadi nähtusid ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpopoglükeemia) vastsündinutel, kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui Latirat kasutatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimeste elupäevade jooksul hoolikalt jälgida.

Seetõttu ei tohi Latirat kasutada raseduse ajal (vt lõik 5.3).

Imetamine

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Siiski, silmatilkades sisalduva timolooli raviannuse puhul on vähetõenäoline, et rinnapiima eritunud kogus oleks piisav, et põhjustada imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Latanoprost ja selle metaboliidid võivad erituda rinnapiima.

Seetõttu ei tohi Latirat kasutada imetavad naised.

Fertiilsus

Latanoprostil ega timoloolil ei ole loomkatsetes leitud mingeid toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Latira mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Sarnaselt teistele silmaravimitele, võib silmatilkade manustamine põhjustada mööduvat nägemise hägustumist. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega, kuni see on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamik latanoprosti kõrvaltoimetest on seotud silmadega. Latanoprosti/timolooli pöörduringu pikendusfaasist saadud andmete kohaselt kujunes 16...20% patsientidest välja vikerkesta pigmentatsioon, mis võib olla jääv. Viis aastat kestnud latanoprosti ohutusuuringus kujunes vikerkesta pigmentatsioon välja 33% patsientidest (vt lõik 4.4). Teised silmadega seotud kõrvaltoimed on tavaliselt ajutised ja ilmnevad ravimi manustamisel.

Timolooli manustamisel on kõige tõsisemad kõrvaltoimed süsteemse iseloomuga, kaasa arvatud bradükardia, rütmihäired, südame paispuudulikkus, bronhospasm ja allergilised reaktsioonid. Nagu teised paiksel manustatavad silmaravimid, imendub timolool süsteemsesse vereringesse. See võib põhjustada sarnaseid soovimatuid kõrvaltoimeid nagu esineb süsteemsete beetablokaatoritega. Pärast paikse silmaravimi manustamist on süsteemsete kõrvaltoimete juhud harvemad kui süsteemse manustamise puhul. Lisatud kõrvaltoimed sisaldavad reaktsioone, mida on täheldatud silmasiseste beetablokaatorite rühmas.

Kliinilistes uuringutes latanoprosti ja timolooliga ravitud patsientidel on täheldatud alljärgnevat raviga seotud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: 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 ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1: Latanoprost/timolool kõrvaltoimed uuringutes

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Närvisüsteemi häired			Peavalu
Silma kahjustused	Vikerkesta hüperpigmentatsioon	Silma valu, silmaärritus (sh kipitus, põletustunne, sügelemine, võõrkeha tunne silmas)	Sarvkesta häired, konjunktiviit, blefariit, silmade punetus, nägemise ähmastumine, suurenenud pisaravool
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Nahalööve, kihelus

Latanoprost/timolool kummagi koostisaine eraldi kasutamisest põhjustatud kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes, spontaansetes teatistes või kirjanduses.

Latanoprosti kõrvaltoimed on järgmised:

Tabel 2: Latanoprosti kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Herpeetiline keratiit
Närvisüsteemi häired	Pearinglus

Silma kahjustused	Ripsmete ja siidkarvade muutused (pikkuse, paksuse, pigmentatsiooni ja arvu suurenemine), punktjas keratiit, periorbitaalne turse, iriit, uveit, makula turse, sh tsüstoidne makula turse, kuiv silm, keratiit, sarvkesta turse ja erosioon, trihhiaas, iirise tsüst, fotofoobia, periorbitaalsed ja silmalau muutused, mis põhjustavad silmalau vao süvenemist, silmalau turse, paikne nahareaktsioon silmalaugudel, silma sidekesta pseudopemfigoid [†] , silmalau naha tumenemine
Südame häired	Stenokardia, ebastabiilne stenokardia, südamepekslemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Astma, astma ägenemine, düspnoe
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia, artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu rinnus
[†] võib olla põhjustatud säilitusaine bensalkooniumkloriidi poolt	

Timolooli kõrvaltoimed on järgmised:

Tabel 3: Timoloolmaleaadi kõrvaltoimed (okulaarne manustamine)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, angioödem, urtikaaria, paikne ja üldine lööve, kihelus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpotüreemia
Psühhiaatrilised häired	Mälukaotus, unetus, depressioon, luupainajad, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Tserebrovaskulaarsed juhud, ajuisheemia, pearinglus, <i>myasthenia gravis</i> 'e nähtude ja sümptomite süvenemine, paresteesia, peavalu, minestamine
Silma kahjustused	Soonkesta irdumine pärast filtratsioonikirurgiat (vt lõik 4.4), sarvkesta erosioon, keratiit, diploopia, sarvkesta tundlikkuse vähenemine, silma ärrituse nähud ja sümptomid (näiteks põletustunne, torkimistunne, sügelemine, pisaravool ja punetus), silmade kuivus, ptoos, blefariit, ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus
Südame häired	Südameseiskus, südamepuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, südame paispuudulikkus, valu rindkeres, arütmia, bradükardia, turse, südamepekslemine
Vaskulaarsed häired	Külmad käed ja jalad, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhospasm (eeskätt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), köha, düspnoe
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, suukuivus, düsgeusia, düspepsia, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve, psoriasiformne lööve, psoriaasi ägenemine, alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Seksuaalfunktsiooni häire, libiido langus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, väsimus
---	-------------------

Fosfaadid

Väga harva on mõnedel tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel teatatud sarvkesta kaltsifitseerumise juhtudest seoses fosfaati sisaldavate silmatilkade kasutamisega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Andmed latanoprosti/timolooli üleannustamise kohta inimestel puuduvad.

Sümptomid

Süsteemsed toimed timolooli üleannustamisel on: bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm ja südameseiskus.

Peale silmaärrituse ja sidekesta hüpereemia ei ole latanoprosti üleannustamisel teada teisi silmadega seotud või süsteemseid kõrvaltoimeid.

Ravi

Üleannustamise sümptomite tekkel tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Kui ravim kogemata alla neelatakse, võib olla kasulik järgmine teave:

Uuringute andmetel ei ole timolool hästi dialüüsitav. Vajaduse korral teha maoloputus.

Latanoprost on esmasel maksapassaažil laialdaselt metaboliseeritav. Intravenoosne infusioon annuses 3 mikrogrammi/kg tervetele vabatahtlikele ei põhjustanud mingeid sümptomeid, kuid annus 5,5...10 mikrogrammi/kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, pearinglust, väsimust, kuumahooge ja higistamist. Need nähud olid kerge kuni keskmise raskusega ja möödusid ilma ravita 4 tunni jooksul pärast infusiooni lõpetamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Oftalmoloogias kasutatavad ained, beetablokaatorid, timolooli kombinatsioonid, ATC-kood: S01ED84

Toimemehhanism

Latira sisaldab kahte toimeainet, latanoprosti ja timoloolmaleaati. Need toimeained alandavad silmasisest rõhku erinevate toimemehhanismide abil ning toimeainete kombinatsiooni kasutamisel alaneb silmasisene rõhk enam kui mõlema toimeaine eraldi manustamisel.

Latanoprost on prostaglandiini F_{2α} analoog, mis toimib selektiivselt prostanoid FP retseptorite agonistina ja langetab silmasisest rõhku silma vesivedeliku väljavoolu suurendamise kaudu. Peamiseks toimemehhanismiks on uveoskleraalse väljavoolu suurendamine. Lisaks on leitud väljavoolu mahu teatavat kasvu inimestel (trabekulaarse väljavoolu vastupanu vähenemine). Latanoprost ei avalda märkimisväärset toimet vesivedeliku produktsioonile, veri-vesivedelik barjäärile ega silmasisesele vereringlusele. Latanoprosti pikaajalisel manustamisel ekstrakapsulaarse läätsekeha ekstraktsiooniga ahvidele ei leitud fluorestseini-angiograafia käigus toimet võrkkesta

veresoonte. Latanoprosti lühiajaline ravi ei põhjustanud inimese silmas fluorestseini leket tagumisest segmendist pseudofaakia korral.

Timolool on mitteselektiivne beeta-1- ja beeta-2-adrenoblokaator, millel ei ole olulist sümpatomimeetilist, otsest müokardi pärssivat ega membraane stabiliseerivat toimet. Timolool langetab silmasisest rõhku vesivedeliku tekke vähendamise teel tsiliaarses epiteelis. Timolooli täpset toimemehhanismi ei ole kindlaks tehtud, tõenäoline on endogeense beetaadrenergilise stimulatsiooni tõttu suurenenud tsükliline AMP sünteesi inhibeerimine. Timoloolil ei ole leitud märkimisväärset toimet vere-vesivedeliku barjääri permeaablusele vereseerumi valkude suhtes. Timolool ei ole pikaajalisel kasutamisel avaldanud toimet küülikute silma regionaalsele verevarustusele.

Farmakodünaamilised toimed

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Annustamisuuringutes alandas latanoprosti ja timolooli kombinatsioon silmasisest rõhku märkimisväärselt enam kui monoterapiana 1 kord ööpäevas manustatud latanoprost ja timolool. Kahes topeltpimedas hästi kontrollitud kliinilises uuringus vaadeldi silmasisese rõhu alanemist 6 kuu vältel, võrreldi latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni toimet latanoprosti ning timolooli monoterapiaga patsientidel, kellel silma siserõhk oli 25 mmHg või enam. 2...4 nädalase timoloolravi järgselt (keskmiselt langes silmasisene rõhk selle aja vältel 5 mmHg) saavutati silmasisese rõhu täiendav langus pärast 6-kuulist ravi keskmiselt vastavalt 3,1 mmHg latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni manustavate patsientide rühmas; 2,0 mmHg latanoprosti rühmas ja 0,6 mmHg timolooli (manustatuna 2 korda ööpäevas) rühmas. Kliinilistele uuringutele järgnenud 6 kuud kestnud avatud jätku-uuringu vältel püsis latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni silmasisest rõhku langetav toime.

Olemasolevad andmed näitavad, et öhtune annustamine võib silmasisese rõhu alandamisel olla efektiivsem kui hommikune manustamine. Siiski, enne kui soovitada patsiendil ravimit manustada kas hommikul või öhtul, tuleb arvesse võtta tema eluviisi ja raviga nõustumist.

Tuleb meeles pidada, et fikseeritud kombinatsiooni ebapiisava efektiivsuse puhul on uuringute tulemused näidanud, et timolooli ja latanoprosti fikseerimata kombinatsiooni manustamine üks kord ööpäevas võib siiski olla tõhus.

Latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni toime algab 1 tunni jooksul, maksimaalne toime saabub 6...8 tunni vältel pärast manustamist. Korduva ravi korral kestab silmasisest rõhku langetav toime manustamise järgselt kuni 24 tundi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Latanoprost

Imendumine

Latanoprost on isopropüülestri inaktiivne eelvorm, kuid hüdrolüüsib silma sarvkestas esteraasi toimel bioloogiliselt aktiivseks latanoprosthappeks. Eelvorm imendub läbi sarvkesta hästi ja sarvkesta läbimise käigus hüdrolüüsib vesivedelikku jõudnud latanoprost täies mahus.

Jaotumine

Inimestel läbi viidud uuringud näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus, ligikaudu 15...30 nanogrammi/ml, saabub keskmiselt kahe tunni jooksul pärast latanoprosti lokaalset manustamist. Latanoprosti lokaalsel manustamisel ahvile toimus jaotumine peamiselt eesmisel segmendil, konjunktiivis ja silmalaugudes.

Latanoprosthappe vereseerumi kliirens on 0,40 l/tunnis/kg kehakaalu kohta ja jaotusruumala on väike – 0,16 l/kg – väljendudes vereseerumi lühikeses poolväärtusajas, 17 minutit. Lokaalsel manustamisel silma on latanoprosthappe süsteemne biosaadavus 45% ja seonduvus vereseerumi valkudega 87%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Silmas latanoprosthappe praktiliselt ei metaboliseeru. Peamine metabolism toimub maksas. Peamistel metaboliitidel (1,2-dinor- ja 1,2,3,4-tetranor-metaboliidid) on loomkatsetes bioloogiline aktiivsus kas puudunud või olnud nõrk ning metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga.

Timolool

Imendumine ja jaotumine

Timolooli maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub ligikaudu 1 tund pärast silmatilkade paikset manustamist. Osa manustatud annusest imendub süsteemsesse vereringesse ja maksimaalne kontsentratsioon (1 nanogramm/ml) saabub 10...20 minuti jooksul pärast ühe tilga lokaalset manustamist kummassegi silma üks kord ööpäevas (300 mikrogrammi ööpäevas).

Biotransformatsioon

Timolooli poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 6 tundi. Timolool metaboliseeritakse ulatuslikult maksas.

Eritumine

Metaboliidid koos osa muutumatul kujul timolooliga erituvad uriiniga.

Latanoprosti ja timolooli kombinatsioon

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Latanoprosti ja timolooli vahel ei ole leitud farmakoloogiliste koostoimete teket, ehkki võrreldes latanoprosti monoterapiiaga tõusis latanoprost/timolool manustamise järgselt latanoprosthappe kontsentratsioon vesivedelikus 1...4 tundi pärast ravimi manustamist ligikaudu kahekordseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikute koostisosade ohutusprofiil silmale ja süsteemselt on hästi teada. Kõrvaltoimeid silmale ega süsteemseid kõrvaltoimeid ei täheldatud küülikutel, keda raviti paiksel fikseeritud kombinatsiooniga või samaaegselt eraldi manustatavate latanoprosti ja timolooli silmalahustega. Kummagi koostisosa farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Latanoprost ei mõjutanud sarvkesta haava paranemist küüliku silmas, kuid timolool pärssis protsessi küüliku ja ahvi silmas, kui seda manustati sagedamini kui üks kord ööpäevas.

Latanoprostil ei ole loomuringutes täheldatud mingeid toimeid isaste või emaste rottide fertiilsusele ega võimalikku teratogeensust rottidel ja küülikutel. Embrüotoksilist toimet ei täheldatud rottidel pärast intravenoosete annuste manustamist kuni 250 mikrogrammi/kg ööpäevas. Siiski põhjustas latanoprost embrüofetaalset toksilisust, mida iseloomustab hiliste resorptsioonide ja abortide esinemise suurenemine ja loote kehamassi vähenemine küülikutel, kui ravimit manustati intravenoosselt annustes 5 mikrogrammi/kg ööpäevas (ligikaudu 100 korda suurem kui kliiniline annus) ja rohkem. Timolool ei ole näidanud mingeid toimeid isaste või emaste rottide fertiilsusele ega teratogeenset toimet hiirtel, rottidel ja küülikutel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Bensalkooniumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatdodekahüdraat
Puhastatud vesi
Naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Vesinikkloriidhape pH reguleerimiseks

6.2 Sobimatus

In vitro uuringutes on ilmnenud sadestumist, kui tiomersaali sisaldavaid silmatilku manustatakse koos Latiraga. Kui selliseid ravimeid kasutatakse samaaegselt Latiraga, peab ravimite manustamise vahel olema vähemalt 5-minutiline intervall.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Pärast pudeli esmast avamist: 28 päeva. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast pudeli esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad LDPE pudelid koos läbipaistva LDPE tilgutusotsikuga ja valge HDPE keeratava korgiga.

Pakendi suurused on:

1 pudel, mis sisaldab 2,5 ml silmatilku.

3 pudelit, igas pudelis 2,5 ml silmatilku.

6 pudelit, igas pudelis 2,5 ml silmatilku.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3,
89079 Ulm,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

738611

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.01.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020