

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vizilatan Duo 50 mikrogrammi/ml + 5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti ja 5 mg timolooli (6,8 mg timoloolmaleaadina).
Üks tilk lahust sisaldab ligikaudu 1,5 mikrogrammi latanoprosti ja 0,15 mg timolooli (0,204 mg timoloolmaleaadina).

INN. *Latanoprostum, timololum.*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 25 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40 (vt lõik 4.4).

Üks ml lahust sisaldab 6,54 mg fosfaate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus

Läbipaistev värvitu vesilahus, ei sisalda nähtavaid osakesi.

pH: 5,5...6,5

Osmolaalsus: 290 mOsm/kg \pm 10%

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgenenud silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanutel (sealhulgas eakad), kui haigus ei allu piisavalt ravile lokaalsete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud (sealhulgas eakad)

Soovitav ravi on üks tilk haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas.

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise ettenähtud annusega. Annus ei tohi olla suurem kui üks tilk ravimit haige(te)sse silma(desse) ööpäevas.

Lapsed

Latanoprosti/timolooli ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Okulaarne.

Enne silmatilkade tilgutamist tuleb kontaktläätsed eemaldada ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte toopilist silmaravimit, tuleb ravimid manustada vähemalt viieminutilise vahega.

Kasutades nasolakrimaalset survet või sulgedes silmad kaheks minutiks, väheneb süsteemne imendumine. Selle tulemusel võivad süsteemsed kõrvaltoimed nõrgeneda ja paikne toime tugevneda.

Vizilatan Duo silmatilkade lahus on steriilne lahus, mis ei sisalda säilitusainet.

4.3 Vastunäidustused

Vizilatan Duo on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- reaktiivne hingamisteede haigus, sealhulgas bronhiaalastma või bronhiaalastma anamneesis, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus;
- siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinuatriaalne blokaad; teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, mis ei ole südamerütmuriga kontrollitud; väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk;
- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

Nagu teised paiksed silmaravimid, imendub ka Vizilatan Duo süsteemselt. 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

Südame- ja veresoonkonnahaigustega (nt südame isheemiatõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ning hüpotensiooniga patsientidel tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ja kaaluda ravi teiste toimeainetega. Südame- ja veresoonkonnahaigustega patsiente tuleb jälgida haiguse süvenemise ja kõrvaltoimete suhtes.

Oma negatiivse toime tõttu ülejuhteajale tuleb beetablokaatoreid esimese astme atrioventrikulaarse blokaadiga patsientidele manustada ettevaatlikult.

Pärast timolooli manustamist on teatatud kardiaalsete reaktsioonide tekkest ja harvadel juhtudel surmast südamepuudulikkuse tõttu.

Vaskulaarsed häired

Raskete perifeerse vereringe haigustega/häiretega (s.t Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Respiratoorsed häired

Astmaga patsientidel on pärast mõne oftalmilise beetablokaatori manustamist esinenud respiratoorseid reaktsioone, sh surmaga lõppenud bronhospasm. Kerge/keskmise raskusega kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel tuleb Vizilatan Duot kasutada ettevaatusega ja vaid juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab võimalikud riskid.

Hüopoglükeemia/diabeet

Patsientidele, kellel esineb spontaanne hüpopglükeemia või ebastabiilne diabeet, tuleb beetablokaatoreid manustada ettevaatlikult, sest beetablokaatorid võivad maskeerida ägeda hüpopglükeemia sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüreoidismi sümptomeid.

Sarvkesta haigused

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkestahaigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Muud beetablokaatorid

Kui timolooli manustatakse patsientidele, kes juba saavad süsteemseid beetablokaatoreid, võib toime silmasisesele rõhule või beetablokaatorite teadaolevad süsteemsed toimed tugevneda. Nende patsientide ravivastust tuleb hoolikalt jälgida. Kahe paikse beetablokaatori kasutamist ei soovitata (vt lõik 4.5).

Anafülaktilised reaktsioonid

Patsiendid, kellel on anamneesis atopia või raske anafülaktiline reaktsioon mitmesugustele allergeenidele, võivad beetablokaatorite võtmise ajal nende allergeenidega korduval kokkupuutel tugevamalt reageerida ega pruugi reageerida anafülaktilise reaktsiooni raviks kasutatavatele adrenaliini tavalistele annustele.

Soonkesta irdumine

Seoses vesivedeliku supressioonraviga (nt timolool, atsetasoolamiid) pärast filtratsioonikirurgiat on teatatud soonkesta irdumisest.

Operatsiooniaegne anesteesia

Oftalmoloogilised beetablokaatorid preparaadid võivad blokeerida süsteemsete beetaagonistide, nt adrenaliini, toimet. Kui patsient saab timolooli, tuleb anestesioloogi sellest teavitada.

Samaaegne ravi

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

Muud prostaglandiini analoogid

Kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaadi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Vikerkesta pigmentatsiooni muutused

Latanoprost võib järk-järgult muuta silma värvust, suurendades vikerkestas pruuni pigmendi hulka. Nagu latanoprosti sisaldavate silmatilkade puhul, tuvastati kõikidest kuni ühe aasta jooksul latanoprosti/timolooliga ravitud patsientidest 16...20%-l vikerkesta suurenenud pigmentatsiooni (fotode järgi). Seda efekti täheldati eelkõige nendel patsientidel, kellel on vikerkestad mitme värvusega, s.t roheline-pruuni-, kollase-pruuni- või sinakashalli-pruunise-guse silmavärvusega patsientidel, ja see on tingitud melaniinisisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides. Tavaliselt levib haige silma pupilli ümber olev pruun pigmentatsioon kontsentriliselt perifeeria suunas, kuid pruunikamaks võib muutuda ka kogu vikerkest või osa sellest. Ühtlaselt siniste, hallide, roheliste või pruunide silmadega patsientidel on latanoprostiga tehtud kliinilistes uuringutes kaheaastase ravi ajal muutusi täheldatud vaid harva.

Vikerkesta värvuse muutus ilmneb aeglaselt ja võib jääda märkamatuks mitme kuu kuni aastate vältel ning seda ei ole seostatud ühegi sümptomi ega patoloogilise muutusega.

Pärast ravi lõpetamist ei täheldata edasist pruuni pigmendi tugevnemist vikerkestas, kuid toimunud värvuse muutus võib olla püsiv.

Ravi ei ole mõjutanud pigmendilaike ega tähne vikerkestal.

Pigmenti kuhjumist trabekulaarses võrgustikus või mujal silma eeskambris ei ole täheldatud, kuid patsiente tuleb regulaarselt läbi vaadata ja sõltuvalt kliinilisest olukorrast ravi lõpetada, kui selle tõttu on vikerkesta pigmenteerumine suurenenud.

Enne ravi alustamist tuleb patsiente teavitada võimalikust silmavärvuse muutumisest. Ühepoolse ravi tulemusel võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Silmalau ja ripsmete muutused

Seoses latanoprosti kasutamisega on teatatud silmalaunaha tumenemisest, mis võib olla pöörduv.

Latanoprost võib järk-järgult muuta ravitava silma ripsmeid ja siidkarva; need muutused sisaldavad ripsmete pikkuse, tiheduse, pigmenteerumise, ripsmete või karvade arvu ning ripsmete kasvu suuna muutusi. Ripsmete muutused on pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Glaukoom

Dokumenteeritud kogemust latanoprostiga põletikulise, neovaskulaarse või kroonilise suletudnurga glaukoomi, avatudnurga glaukoomi korral pseudofaakiaga patsientidel ja pigmentglaukoomi korral ei ole. Latanoprosti toime pupillile on vähene või puudub, kuid ägeda suletudnurga glaukoomi korral dokumenteeritud kogemused puuduvad. Seetõttu on soovitatav nende haigusseisundite puhul Vizilatan Duot kasutada ettevaatusega, kuni saadakse rohkem kogemusi.

Herpeetiline keratiit

Latanoprosti tuleb kasutada ettevaatusega herpeetilise keratiidi anamneesiga patsientidel ning vältida aktiivse *herpes simplex*'i keratiidi korral ja nendel patsientidel, kellel on anamneesis spetsiifiliselt prostaglandiini analoogidega seotud retsidiveeruv herpeetiline keratiit.

Maakula turse

Ravi korral latanoprostiga on teatatud maakula tursest, sealhulgas tsüstoidsest maakula tursest. Need juhud on esinenud peamiselt afaakiaga patsientidel, pseudofaakiaga patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu rebend või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid maakula turse tekkeks. Neil patsientidel tuleb Vizilatan Duot kasutada ettevaatusega.

Abiained

Vizilatan Duo sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40-t, mis võib põhjustada nahareaktsioone.

Vizilatan Duo sisaldab 6,54 mg fosfaate ühes ml lahuses (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Latanoprosti/timoolooga ei ole teostatud spetsiifilisi uuringuid ravimite koostoimete kohta.

Kahe prostaglandiini analoogi samaaegsel silma manustamisel on teatatud silmasisese rõhu paradoksaalsest tõusust. Seetõttu ei ole kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaadi kasutamine soovitatav.

Oftalmoloogilise beetablokaatorilahuse samaaegsel manustamisel suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, beetablokaatorite, antiarütmikumide (sealhulgas amiodarooniga), südameglükosiidide, parasümpatomimeetikumide ning guanetidiiniga on võimalik aditiivne toime, mis toob kaasa hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardia.

Kombineeritud ravi korral timoolooli ja CYP2D6 inhibiitoritega (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) on teatatud süsteemse beetablokeeriva toime (nt südamegevuse aeglustumine, depressioon) tugevnemisest.

Latanoprosti/timolooli manustamine patsiendile, kes juba saab suukaudset beetablokaatorit, võib tugevdada toimet silmasisesele rõhule või süsteemse beetablokaadi teadaolevaid toimeid. Kahe või enama paiksee beetablokaatori kasutamine ei ole soovitatav.

Oftalmoloogilistee beetablokaatorite kasutamisel koos adrenaliiniga (epinefriin) on mõnikord täheldatud müdriaasi.

Beetablokaatorid võivad tugevdada klonidiini järsul ärajätmisel tekkivat hüpertensiivset reaktsiooni.

Beetablokaatorid võivad tugevdada diabeedivastaste ravimite hüpoglükeemilist toimet. Beetablokaatorid võivad maskeerida hüpoglükeemia nähte ja sümptomeid (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Latanoprost

Latanoprosti kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Timolool

Timolooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Timolooli võib raseduse korral kasutada ainult äärmise vajaduse korral. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Epidemioloogilistes uuringutes ei ole beetablokaatorite suukaudsel manustamisel väärarengute esinemist täheldatud, aga ilmnenud on üsasise kasvupeetuse risk. Lisaks on vastsündinutel täheldatud beetablokaadi nähte ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui emale on kuni sünnituseni manustatud beetablokaatoreid. Kui Vizilatan Duot manustatakse sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

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

Imetamine

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Kuid ei ole tõenäoline, et terapeutiliste annuste kasutamisel satuks silmatilkades sisalduvat timolooli rinnapiima imikul beetablokaadi kliiniliste sümptomite esilekutsumiseks piisavas koguses. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Latanoprost ja selle metaboliidid võivad erituda rinnapiima.

Seetõttu ei tohi Vizilatan Duot imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Latanoprostil ega timoloolil ei ole loomkatsetes leitud mingeid toimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vizilatan Duo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Nagu teistegi silmapreparaatide manustamine, võib silmatilkade tilgutamine põhjustada mööduvat nägemise ähmastumist. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid, kuni see on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Suurem osa latanoprosti kõrvaltoimetest on seotud silmadega. Latanoprosti/timolooli kesksete uuringute jätkufaaside andmetel tekkis 16...20%-l patsientidest vikerkesta tugevam pigmenteerumine, mis võib olla püsiv. Latanoprosti viieaastase kestusega avatud ohutusuuringus tekkis vikerkesta pigmentatsioon 33%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Muud silmadega seotud kõrvaltoimed on tavaliselt

mööduva iseloomuga ja ilmnevad vahetult pärast manustamist. Timolooli kõige raskemad kõrvaltoimed on oma olemuselt süsteemsed, sealhulgas bradükardia, rütmihäired, südame paispuudulikkus, bronhospasm ja allergilised reaktsioonid.

Nagu teisedki paiksetl manustatavad silmaravimid, imendub ka timolool süsteemsesse vereringesse. See võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid nagu esineb süsteemsete beetablokaatoritega. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paiksete silmaravimite manustamist on väiksem kui süsteemse manustamise korral. Loetletud kõrvaltoimed sisaldavad reaktsioone, mida on täheldatud oftalmoloogiliste beetablokaatoritega.

Kliinilistes uuringutes täheldatud latanoprosti/timolooli raviga seotud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Kõrvaltoimed on esinemissageduse järgi liigitatud 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes täheldatud latanoprosti/timolooliga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired			Peavalu
Silma kahjustused	Vikerkesta hüperpigmentatsioon	Silmavalu, silmaärritus (sealhulgas kipitus, põletustunne, sügelus, võõrkehatus)	Sarvkesta kahjustused, konjunktiviit, blefariit, silma hüperemia, nägemise ähmastumine, suurenenud pisaravool
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve, kihelus

Kliinilistes uuringutes, spontaansetes teatistes või kättesaadavas kirjanduses on teatatud Vizilatan Duo koostisainete eraldi kasutamisel täheldatud spetsiifilistest kõrvaltoimetest.

Latanoprosti puhul

Kõrvaltoimete tabel 2. Latanoprost

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Herpeetiline keratiit
Närvisüsteemi häired	Peapööritustunne
Silma kahjustused	Ripsmete ja silmalau siidkarva muutused (pikkuse, tiheduse, pigmentatsiooni ja arvu suurenemine), pindmine punktjas keratiit, periorbitaalne ödeem, iriit, uveit, maakula turse (sh tsüstoidne maakula turse), silmakuivus, keratiit, sarvkesta turse, sarvkesta erosioon, trihhiaas, vikerkesta tsüst, fotofoobia, periorbitaalsed ja silmalau muutused, mis põhjustavad silmalau vao süvenemist, lauturse, lokaliseerunud nahareaktsioon silmalaugudel, silmade sidekesta pseudopemfigoid ⁺ , silmalaunaha tumenemine
Südame häired	Stenokardia, ebastabiilne stenokardia, südamepekslemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Astma, astma ägenemine, düspnoe
Lihaste, luustiku ja sidekoe	Lihasevalu, liigesevalu

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
kahjustused	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu rinnus

+ Võib olla seotud latanoprosti silmatilkade lahuses sisalduva säilitusaine bensalkooniumkloriidiga.

Timolooli puhul

Kõrvaltoimete tabel 3. Timoloolmaleaat (okulaarne)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, urtikaaria, lokaalne ja üldine lööve, kihelus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Mälukaotus, unetus, depressioon, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Insult, ajuisheemia, peapööritustunne, <i>myasthenia gravis</i> 'e nähtude ja sümptomite süvenemine, paresteesia, peavalu, süngoop
Silma kahjustused	Soonkesta irdumine pärast filtratsioonikirurgiat (vt lõik 4.4), sarvkesta erosioon, keratiit, diploopia, sarvkesta tundlikkuse vähenemine, silmaärrituse nähud ja sümptomid (nt põletustunne, kipitus, sügelus, pisaravool ja punetus), silmakuivus, ptoos, blefariit, nägemise ähmastumine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus
Südame häired	Südameseiskus, südamepuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, südame paispuudulikkus, valu rinnus, arütmia, bradükardia, ödeem, südamepekslemine
Vaskulaarsed häired	Külmad käe- ja jalalabad, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhospasm (peamiselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), köha, düspnoe
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, suukuivus, düsgeusia, düspepsia, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve, psoriaasiformne lööve, psoriaasi ägenemine, alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasevalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Seksuaalfunktsiooni häired, vähenenud libiido
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, väsimus

Tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel on väga harva teatatud sarvkesta lubjastumisest seoses fosfaate 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

Timolooli üleannustamise süsteemsed sümptomid on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm ja südameseiskus.

Latanoprosti üleannustamise puhul ei ole teada teisi silmadega seotud ega süsteemseid kõrvaltoimeid peale silmaärrituse ja sidekesta hüperemia.

Ravi

Kui tekivad üleannustamise sümptomid, peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav.

Kui ravimit on kogemata alla neelatud, võib järgmine teave olla kasulik.

Uuringute andmetel ei ole timolool hästi dialüüsitav. Vajaduse korral maoloputus. Latanoprost metaboliseerub suurel määral esmase maksapassaaži käigus. Tervetel vabatahtlikel ei kutsunud intavenoosne infusioon 3 µg/kg sümptomeid esile, kuid annus 5,5...10 µg/kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, peapööritustunnet, nõrkust, kuumahooge ja higistamist. Need sümptomid olid raskusastmelt kerged või mõõdukad ja möödusid pärast infusiooni lõpetamist ilma ravita 4 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Vizilatan Duo koosneb kahest komponendist: latanoprostist ja timoloolmaleaadist. Need kaks komponenti alandavad silmasisest rõhku (IOP) erinevate toimemehhanismide abil ja kombinatsiooni toimele alaneb silmasisene rõhk enam kui kummagi toimeaine eraldi manustamisel.

Latanoprost on prostaglandiin F_{2α} analoog ja toimib selektiivselt prostanoid FP retseptorite agonistina, mis langetab silmasisest rõhku silma vesivedeliku väljavoolu suurendamise kaudu. Peamine toimemehhanism on uveoskleraalvoolu suurendamine. Lisaks on inimesel teatatud mõningasest väljavoolu soodustavast toimest (väheneb trabekulaarvoolu takistus). Latanoprostil ei ole märkimisväärset toimet vesivedelikule, vere-vesivedeliku barjäärile ega silmasisesele verevarustusele. Fluorestsiaangiograafilisel meetodil tehti kindlaks, et ekstrakapsulaarse läätse eemaldamise läbinud ahvide silmade pikaajaline ravi latanoprostiga ei mõjutanud võrkkesta veresoone. Lühiajaline ravi latanoprostiga ei põhjustanud inimese silmas fluorestseiini leket tagumisest segmendist pseudofaakia korral.

Timolool on mitteselektiivne beeta-1- ja beeta-2-adrenoblokaator, millel ei ole märkimisväärset sümptomimeetilist, otseselt müokardi pärssivat ega membraane stabiliseerivat toimet. Timolool langetab silmasisest rõhku vesivedeliku tekke vähendamise teel ripskeha epiteelil. Timolooli täpset toimemehhanismi ei ole kindlaks tehtud, kuid tõenäoline on endogeense beetaadrenergilise stimulatsiooni tõttu suurenenud tsüklilise AMP sünteesi inhibeerimine. Timoloolil ei ole leitud märkimisväärset toimet vere-vesivedeliku barjääri läbilaskvusele plasmavalkude suhtes. Timolool ei ole pikaajalisel kasutamisel avaldanud toimet küülikute silma regionaalsele verevarustusele.

Farmakodünaamilised toimed

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sobiva annuse uuringutes tekitasid latanoprosti/timolooli silmatilgad märgatavalt suurema keskmise ööpäevase silmasisese rõhu languse kui monoterapiana üks kord ööpäevas manustatud latanoprost või timolool. Kahes hästikontrollitud topeltpimedas kuuekuulises kliinilises uuringus võrreldi latanoprosti/timolooli silmasisest rõhku langetavat toimet latanoprosti ja timolooli monoterapiaga patsientidel, kelle silmasisene rõhk oli vähemalt 25 mmHg või kõrgem. Pärast 2...4-nädalast sissejuhatavat perioodi timolooliga (keskmiselt langes silmasisene rõhk uuringusse kaasamisest alates 5 mmHg) saavutati pärast kuus kuud kestnud ravi ööpäevase keskmise silmasisese rõhu täiendav alanemine vastavalt 3,1 mmHg latanoprosti/timolooli manustavate patsientide rühmas, 2,0 mmHg latanoprosti rühmas ja 0,6 mmHg timolooli rühmas (manustatuna kaks korda ööpäevas). Latanoprosti/timolooli silmasisest rõhku langetav toime jäi püsima nendele kliinilistele uuringutele järgnenud 6 kuud kestnud avatud jätku-uuringu vältel.

Olemasolevad andmed näitavad, et õhtune annustamine võib silmasisese rõhu alandamisel olla tõhusam kui hommikune manustamine. Kuid enne, kui soovitada patsiendil ravimit manustada kas hommikul või õhtul, tuleb arvesse võtta tema elustiili ja tõenäolist ravisoostumust.

Tuleb meeles pidada, et fikseeritud kombinatsiooni ebapiisava efektiivsuse puhul on uuringute tulemused näidanud, et manustamine mittefikseeritud kombinatsioonis (timolool kaks korda ööpäevas ja latanoprost üks kord ööpäevas) võib siiski tõhus olla.

Latanoprosti/timolooli toime algab ühe tunni jooksul ja maksimaalne toime saabub 6...8 tunniga. On näidatud, et pärast mitut manustamist püsib piisav silmasisest rõhku langetav toime kuni 24 tundi pärast ravimi manustamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Latanoprost

Imendumine

Latanoprost on isopropüülester, inaktiivne eelravim, mis hüdrolyüsib sarvkestas esteraaside toimel bioloogiliselt aktiivseks latanoprosthappeks. Eelravim imendub hästi läbi sarvkesta ja kogu toimeaine, mis silma vesivedelikku jõuab, on sarvkesta läbimise käigus hüdrolyüsitud.

Jaotumine

Uuringud inimesel viitavad, et ainult latanoprosti toopilisel manustamisel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus – ligikaudu 15...30 ng/ml – umbes 2 tunni pärast. Latanoprosti toopilisel manustamisel ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmise segmendis, konjunktiivil ja silmalaugudel.

Latanoprosthappe plasmakliirens on 0,40 l/h/kg kehakaalu kohta, jaotusruumala on väike (0,16 l/kg) ning seetõttu on plasma poolväärtusaeg lühike, 17 minutit. Toopilisel manustamisel silma on latanoprosthappe süsteemne biosaadavus 45%. Latanoprosthappe seonduvus plasmavalkudega on 87%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Latanoprosthappe silmas praktiliselt ei metaboliseeru. Peamine metabolism toimub maksas. Peamised metaboliidid, 1,2-dinor- ja 1,2,3,4-tetranormetaboliidid, ei ole loomkatsetes bioloogilist aktiivsust näidanud või on avaldunud ainult nõrk bioloogiline aktiivsus. Need väljutatakse peamiselt uriiniga.

Timolool

Imendumine ja jaotumine

Timolooli maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub umbes 1 tund pärast silmatilkade toopilist manustamist. Osa manustatud annusest imendub süsteemsesse vereringesse ja pärast ühe

tilga toopilist manustamist mõlemasse silma üks kord ööpäevas (300 µg ööpäevas) saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon (1 ng/ml) 10...20 minuti jooksul.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Metaboliidid ja väike kogus muutumatul kujul timolooli erituvad uriiniga.

Latanoprost/timolool

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Latanoprosti ja timolooli vahel ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid, kuigi 1...4 tundi pärast latanoprosti/timolooli manustamist oli latanoprostihappe sisaldus vesivedelikus monoteeraapiaga võrreldes umbes 2 korda suurem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikkomponentide okulaarne ja süsteemne ohutusprofiil on hästi teada. Küülikutel, keda raviti toopiliselt fikseeritud kombinatsiooniga või samal ajal eraldi manustatavate latanoprosti ja timolooli silmalahustega, ei täheldatud silmadega seotud ega süsteemseid kõrvaltoimeid.

Kummagi komponendi farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Latanoprost ei mõjutanud sarvkesta haavandi paranemist küüliku silmas, kuid timolool pärssis seda protsessi küüliku ja ahvi silmas juhul, kui seda manustati sagedamini kui üks kord ööpäevas.

Latanoprostil ei ole tõestatud toimet isas- ja emasrottide viljakusele ning rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutes ei ole teratogeenset toimet kindlaks tehtud. Rottidel ei täheldatud embrüotoksilist toimet pärast kuni 250 µg/kg ööpäevaste annuste intravenoosset manustamist. Kuid küülikutel põhjustas latanoprost ööpäevastes annustes 5 µg/kg (ligikaudu 100-kordne kliiniline annus) ja üle selle embrüofetaalset toksilisust, mida iseloomustas hilise resorptsiooni ja abortide esinemissageduse suurenemine ning loodete kehakaalu vähenemine.

Timoloolil ei leitud mingeid toimeid isas- ega emasrottide viljakusele ning teratogeenset toimet ei täheldatud hiirtele, rottidele ega küülikutele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40
Naatriumkloriid
Dinaatriumedetaat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaat
Soolhape või/ja naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

In vitro uuringud on näidanud, et latanoprosti segamisel tiomersaali sisaldavate silmatilkadega esineb sadenemist. Kui selliseid ravimeid manustatakse koos Vizilatan Duoga, peab silmatilkade manustamiste vahe olema vähemalt 5 minutit.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast pudeli esmakordset avamist: 4 nädalat. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Vizilatan Duo turustatakse pappkarbis, milles on pumbaga (PP, HDPE, LDPE) ning oranži värvi survesilindri ja korgiga (HDPE) valget värvi 5 ml mitmeannuseline konteiner (PP), mis sisaldab 2,5 ml selget, värvitut lahust.

Pakendi suurused: 1 või 3 pudelit, igas 2,5 ml lahust.

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

1004920

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23.04.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2021