

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizilatan Duo, 50 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu i 5 mg tymololu (w postaci 6,8 mg tymololu maleinianu).

Jedna kropla roztworu zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu i 0,15 mg tymololu (w postaci 0,204 mg tymololu maleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 25 mg makrogologlicerolu hydroksystearynianu 40 (patrz punkt 4.4).

Każdy ml roztworu zawiera 6,43 mg fosforanów

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny, wolny od widocznych cząstek.

pH: 5,5 - 6,5

Osmolalność: 290 mOsm/Kg \pm 10%

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vizilatan Duo jest wskazany do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP ang. Intraocular Pressure) u pacjentów dorosłych, (w tym w podeszłym wieku), z jaskrą z otwartym kątem oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane leki beta-adrenolityczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku)

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przekraczać zalecanej dawki – 1 kropla raz na dobę do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu zawierającego latanoprost i tymolol u dzieci i młodzieży.

Sposób podania

Podanie do oka.

Przed podaniem produktu Vizilatan Duo należy zdjąć soczewki kontaktowe. Soczewki można nałożyć ponownie po upływie 15 minut od podania kropli. Jeżeli stosuje się więcej niż jeden lek okulistyczny, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

Jeśli podczas zakraplania produktu leczniczego stosuje się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek przez 2 minuty, wchłanianie ogólnoustrojowe jest zmniejszone. Może to ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane produktu oraz zwiększyć jego działanie miejscowe.

Produkt Vizilatan Duo, krople do oczu, roztwór jest roztworem sterylnym, który nie zawiera konserwantów.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Vizilatan Duo jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astmą oskrzelową, astmą oskrzelową w wywiadzie, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.
- Bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem węzła zatokowo-przedsionkowego, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym za pomocą rozrusznika serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym.
- Nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Tak jak inne stosowane miejscowo leki okulistyczne, produkt leczniczy Vizilatan Duo może się wchłaniać do krwiobiegu. Tymolol - związek, który należy do beta-adrenolityków może wywoływać różne rodzaje działań niepożądanych, podobnie jak podawane drogą ogólną produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne, w tym reakcje związane z układem sercowo-naczyniowym i płucnym.

Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. W celu zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

Pacjenci cierpiący na choroby układu sercowo-naczyniowego (np. choroba wieńcowa, zespół Prinzmetal'a i niewydolność serca) oraz niedociśnienie tętnicze, leczeni beta-adrenolitykami powinni być poddani szczegółowej ocenie oraz należy u nich rozważyć terapię z wykorzystaniem innych substancji czynnych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów pogorszenia tych chorób i działań niepożądanych.

Z powodu negatywnego wpływu na przewodnictwo, beta-adrenolityki należy podawać z ostrożnością u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Po zastosowaniu tymololu donoszono o występowaniu objawów ze strony serca oraz rzadko zgonów

w wyniku niewydolności serca.

Zaburzenia naczyniowe

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężka postać choroby Raynauda lub zespołu Raynauda), należy zachować odpowiednie środki ostrożności.

Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu do oka niektórych β -adrenolityków donoszono o występowaniu objawów ze strony układu oddechowego, w tym zgonów w wyniku nagłego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. Vizilatan Duo należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną i (lub) umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i jedynie w przypadku, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub chorych na cukrzycę (szczególnie tych z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą), ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Stosowane do oka beta-adrenolityki mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z chorobami rogówki.

Inne beta-adrenolityki

U pacjentów otrzymujących jednocześnie ogólnie działające beta-adrenolityki, podczas stosowania tymololu może dojść do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. Należy ściśle obserwować takich pacjentów. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków, pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergenów w wywiadzie, mogą być bardziej wrażliwi na powtórna ekspozycję na alergenów oraz mogą wykazywać brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwianie naczyniówki

W wyniku stosowania leków zmniejszających ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwianie naczyniówki po zabiegach filtracji.

Znieczulenie do operacji

Podawane do oka beta-adrenolityki mogą blokować działanie ustrojowe beta-agonistów, takich jak np. adrenalina. Należy poinformować anestezjologa, jeśli pacjent otrzymuje tymolol.

Jednoczesne stosowanie innych leków

Mogą wystąpić interakcje tymololu z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Inne analogi prostaglandyn

Jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zmiana pigmentacji tęczówki

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu

w tęczówce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu Vizilatan Duo przez okres do roku, występowało nasilenie pigmentacji tęczówki (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko/szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększaniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, ale zdarza się, że cała tęczówka lub tylko jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczówkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego w okresie dwóch lat obserwacji klinicznych leczenia latanoprestem taka zmiana była obserwowana jedynie w pojedynczych przypadkach.

Zmiana koloru tęczówki jest powolna i przez wiele miesięcy, a nawet lat może pozostawać niezauważona. Nie wiąże się ona z żadnymi objawami niepożądanymi czy zmianami patologicznymi.

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego zwiększania ilości brązowego pigmentu w tęczówce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

Znamiona ani plamki obecne na tęczówkach przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii.

Leczenie nie powoduje odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka lub innych miejscach komory przedniej oka. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczówki oraz w zależności od stanu klinicznego, można rozważyć odstawienie leku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia tęczówki leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Zmiany dotyczące powiek i rzęs

W związku ze stosowaniem latanoprostu zgłaszano przypadki ciemnienia skóry powiek, które może być odwracalne.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów mieszkowych powieki leczonego oka; zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i ilości rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs. Zmiany te ustępują po zakończeniu terapii.

Jaskra

Obecnie brak doświadczenia w zakresie stosowania latanoprostu w: jaskrze zapalnej, neowaskularnej lub przewlekłej zamkniętego kąta przesączania, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie działa lub działa w małym stopniu na źrenice, nie był dotychczas stosowany w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Vizilatan Duo w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania kompletnych danych.

Opryszczkowe zapalenie rogówki

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów, u których występowało w przeszłości nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Obrzęk plamki

W trakcie leczenia latanoprestem obserwowano obrzęk plamki, w tym również jego torbielowatą postać. Objaw ten był wykrywany głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia

obrzęku płamki. Produkt Vizilatan Duo należy ostrożnie stosować u tych pacjentów.

Substancje pomocnicze

Produkt Vizilatan Duo zawiera makroglicerolu hydroksystearynian 40, który może powodować podrażnienie skóry.

Ten produkt zawiera 0,18 mg fosforanów w każdej kropli, co odpowiada 6,43 mg/ml (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji dla produktu zawierającego latanoprost z tymololem.

Donoszono o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Z tego powodu stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane.

Istnieje możliwość nasilenia działania produktu i wywołania niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego stosowania kropli do oczu z beta-adrenolitykiem z doustnymi lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami beta-adrenolitycznymi, przeciwaritmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną.

Raportowano przypadki ogólnoustrojowej nasilonej beta-blokady (np. spowolnienie akcji serca, zapaść) w trakcie jednoczesnego podawania tymololu z inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna).

Wpływ na wewnątrzgałkowe ciśnienie lub znany wpływ na ogólnoustrojową beta-blokadę może być nasilony podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego latanoprost z tymololem u pacjentów otrzymujących doustnie leki beta-adrenolityczne, dlatego nie zaleca się stosowania miejscowo dwóch lub więcej leków beta-adrenolitycznych.

W trakcie jednoczesnego podawania oftalmologicznych beta-adrenolityków z adrenaliną (epinefryną) sporadycznie zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic.

Podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi w wyniku nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych.

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Latanoprost

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Tymolol

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to konieczne. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie ujawniły wad rozwojowych, aczkolwiek wykazały ryzyko

wystąpienia opóźnienia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu podczas stosowania doustnych leków beta-adrenolitycznych. Ponadto u noworodków obserwowano objawy podmiotowe i przedmiotowe beta-blokady (np. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechowa i hipoglikemia) związane z podawaniem beta-adrenolityków kobietom przed porodem. Jeśli produkt leczniczy Vizilatan Duo stosowany jest przed porodem, w trakcie pierwszych dni życia noworodek powinien być ściśle monitorowany.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vizilatan Duo w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki przenikają do mleka matki. Jest mało prawdopodobne, aby tymolol w postaci kropli do oczu, podawany w dawkach terapeutycznych był obecny w mleku ludzkim w stopniu mogącym wywołać objawy blokady receptorów beta u niemowląt. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vizilatan Duo w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost czy tymolol wywierały jakiegokolwiek wpływ na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Vizilatan Duo ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak w przypadku innych leków do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do czasu jego ustąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy oczu. Na podstawie danych uzyskanych w trakcie fazy rozszerzonej kluczowego badania klinicznego produktu leczniczego zawierającego latanoprost i tymolol, u 16 do 20% pacjentów występowało nasilenie pigmentacji tęczówki, które może być trwałe. W badaniu otwartym, oceniającym profil bezpieczeństwa latanoprostu w ciągu 5 lat zwiększona pigmentacja tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące oczu były najczęściej przemijające i występowały w czasie zakraplania dawki. W przypadku tymololu, najpoważniejsze są ogólnoustrojowe działania niepożądane w tym: bradykardia, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Tak jak inne stosowane do oczu produkty lecznicze, tymolol jest wchłaniany do krwiobiegu. Może powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w trakcie leczenia β -adrenolitykami do stosowania ogólnego. Przypadki wystąpienia układowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym, są rzadsze niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Lista działań niepożądanych zawiera działania niepożądane obserwowane po podaniu do oka leków z klasy β -adrenolityków.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu zawierającego latanoprost z tymololem.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania jak poniżej: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie

dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu zawierającego latanoprost z tymololem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy
Zaburzenia oka	Nasilenie pigmentacji tęczówki	Ból oczu, podrażnienie oczu (w tym uczucie kłucia, pieczenia, swędzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach)	Choroby rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, przekrwienie oczu, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka skórna, świąd

Dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu Vizilatan Duo, obserwowane w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszane spontanicznie lub opisywane w literaturze.

Dla latanoprostu:

Działania niepożądane Tabela 2: Latanoprost

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Zmiany dotyczące rzęs i włosów pierwotnych na powiekach (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość rzęs), punktikowate ubytki nabłonka, obrzęk wokół oczu, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki, suchość oczu, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki, nadżerki rogówki, nieprawidłowo skierowane rzęsy (<i>trichiasis</i>), torbiel tęczówki, światłowstręt, zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powieki, obrzęk powieki, reakcje skórne na powiekach, bliznowaciejące zapalenie spojówek ⁺ , ciemnienie skóry powiek
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma, zaostrzenie astmy, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (niezbyt często), wymioty (niezbyt często)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej

⁺Może być potencjalnie związane ze środkiem konserwującym, chlorkiem benzalkoniowym stosowanym w kroplach do oczu.

Dla tymololu:

Reakcje niepożądane Tabela 3: Tymololu maleinian (podanie do oka)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Utrata pamięci, bezsenność, depresja, koszmary senne, halucynacja
Zaburzenia układu nerwowego	Udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, zawroty głowy, zaostrzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, parestezje, ból głowy, omdlenia
Zaburzenia oka	Odwarstwienie naczyniówki będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego (patrz punkt 4.4), erozja rogówki, zapalenie rogówki, podwójne widzenie, zmniejszenie czucia rogówki, objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), suchość oczu, opadanie powiek, zapalenie powiek, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, obrzęki, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Objaw chłodnych rąk i stóp, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), kaszel, duszność,
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, wymioty, biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, wysypka łuszczycopodobna, nasilenie objawów łuszczycy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie czynności seksualnych, zmniejszone libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Oslabienie, zmęczenie

U pacjentów z ciężkimi uszkodzeniami przezroczystej, przedniej części oka (rogówki), fosforany mogą w bardzo rzadkich przypadkach spowodować w czasie leczenia zmętnienie rogówki z powodu gromadzenia się wapnia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu zawierającego latanoprost z tymololem u ludzi.

Objawy

Objawy ogólnego przedawkowania tymololu to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, nagły skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca.

Oprócz objawów podrażnienia oka oraz przekrwienia spojówek nie zaobserwowano innych ocznych lub ogólnych objawów przedawkowania latanoprostu.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu, mogą być przydatne następujące informacje: Badania wykazały, że tymolol nie ulega łatwo dializie.

Leczenie: płukanie żołądka, jeżeli konieczne. Leczenie objawowe. Latanoprost jest w większości metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew latanoprostu 3 mikrogramy/kg mc. u zdrowych ochotników nie wywoływał żadnych objawów, natomiast dawka latanoprostu 5,5 –10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie. Zdarzenia te o nasileniu łagodnym do umiarkowanego zanikały bez leczenia w ciągu 4 godzin po zakończeniu wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki oftalmologiczne – leki blokujące receptory β -adrenergiczne - tymolol, produkty złożone
kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Produkt Vizilatan Duo zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymololu maleinian. Obydwie substancje obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do działania którejkolwiek substancji stosowanej osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny F2 α jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększanie przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista, jak również na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe leczenie latanoprostem oczu u małych, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu angiografii fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią, latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β_1 oraz β_2 , nie mającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na mięsień sercowy ani nieswoistego działania błonowego. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszanie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym. Nie jest do końca jasny dokładny mechanizm działania leku, ale prawdopodobnie jego działanie hamujące wytwarzanie cyklicznego AMP wywołane jest przez endogenną beta-adrenergiczną stymulację. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. W badaniach na królikach długotrwałe leczenie tymolołem nie miało wpływu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi.

Działanie farmakodynamiczne

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach ustalających dawkę, produkt zawierający latanoprost i tymolol spowodował istotnie większe obniżenie średniego dziennego IOP w porównaniu do monoterapii tymolołem lub latanoprostem podawanymi raz na dobę. W dwóch trwających sześć miesięcy dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, działanie produktu zawierającego latanoprost i tymolol obniżające IOP, porównano z monoterapią latanoprostem lub tymolołem u pacjentów z IOP o wartości przynajmniej 25 mmHg lub większej. Po początkowym, 2-4 tygodniowym okresie leczenia tymolołem (średnie obniżenie IOP o 5 mmHg od włączenia do badania), zanotowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP odpowiednio o 3,1 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu produktem zawierającym latanoprost i tymolol, 2,0 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu latanoprostem i 0,6 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu tymolołem podawanym dwa razy na dobę.

Efekt związany z obniżeniem IOP po zastosowaniu produktu zawierającego latanoprost i tymolol utrzymywał się w trakcie 6-miesięcznego przedłużenia badania „open label”.

Dostępne dane wskazują, że stosowanie produktu leczniczego w godzinach wieczornych może być bardziej efektywne w obniżaniu IOP, niż stosowanie w godzinach porannych. Jednakże, przed zaleceniem dawkowania w godzinach porannych lub wieczornych należy uwzględnić tryb

życia pacjenta.

Należy pamiętać, że w badaniach wykazano, iż w przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia połączeniem substancji czynnych, zastosowanie osobno tymololu dwa razy na dobę i latanoprostu raz na dobę może być skuteczne.

Działanie produktu zawierającego latanoprost i tymolol rozpoczyna się w ciągu godziny od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnano odpowiednie obniżenie IOP do 24 godzin od podania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Wchłanianie

Latanoprost jest nieaktywnym estrem izopropylowym, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, uzyskuje aktywność biologiczną. Estrы kwasu latanoprostowego dobrze wchłaniają się poprzez rogówkę i są w całości hydrolizowane podczas przenikania przez nią.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej około 15 do 30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu do worka spojówkowego u małp, dystrybucja latanoprostu odbywa się przede wszystkim w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Klirens osoczowy kwasu latanoprostowego wynosi 0,40 l/godz./kg mc., natomiast współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, przyczyniając się do krótkiego okresu półtrwania leku w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu leku do oka, ogólnoustrojowa biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

Metabolizm i eliminacja

W oku kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm przebiega głównie w wątrobie. Podstawowe metabolity latanoprostu 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną w badaniach na zwierzętach i są wydalone głównie w moczu.

Tymolol

Wchłanianie i dystrybucja

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropleniu leku. Część dawki przenika do krwioobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągane jest po 10 do 20 minutach, po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 µg/dobę).

Metabolizm

Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

Eliminacja

Metabolity tymololu są wydalone w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Latanoprost +tymolol

Zależności farmakokinetyczne / farmakodynamiczne

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprostem i tymololem. Jedyną różnicą była tendencja do utrzymywania się 2-krotnie większych stężeń kwasu latanoprostowego w cieczy wodnistej po upływie 1 do 4 godzin od podania produktu zawierającego latanoprost z tymololem, w porównaniu z monoterapią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów ogólnych lub ocznych u królików leczonych miejscowo produktem złożonym lub podczas jednoczesnego stosowania roztworów latanoprostu i tymololu w kroplach do oczu.

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz działania rakotwórczego obydwu składników leku nie wykazały szczególnych zagrożeń u ludzi. Latanoprost nie wpływał na gojenie się ran rogówki u królików, natomiast tymolol hamował ten proces u królików i małp jeśli był podawany częściej niż 1 raz na dobę.

Podczas stosowania latanoprostu nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic szczurów, oraz wpływu teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności u szczurów po zastosowaniu dożylnych dawek o wielkości do 250 µg/kg mc. dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenia zarodka i płodu polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i aborcji, oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych o wielkości 5 µg/kg mc. dobę i większych (w przybliżeniu 100-krotność dawki terapeutycznej).

Tymolol nie wykazał wpływu na płodność samców i samic szczurów, ani działania teratogennego u myszy, szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogololiglicerolu hydroksystearynian 40
Sodu chlorek
Disodu edetynian
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan
Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania latanoprostu z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącenie substancji. Jeśli produkty takie są stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Vizilatan Duo, krople do oczu należy podawać w odstępach co najmniej 5 minutowych.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie. Brak specjalnych warunków przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Vizilatan Duo jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem wodnym o objętości 2,5 ml, znajdującym się w białym wielodawkowym pojemniku (HDPE) o pojemności 5 ml, z pompką (PP, HDPE, LDPE) oraz pomarańczowym cylindrem ciśnieniowym i wieczkiem (HDPE). Pojemnik umieszczony jest w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1, 3 lub 4 butelki po 2,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch+Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24 PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26061

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.10.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.06.2022