

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vizilatan Duo 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 0,05 mg a timololum 5 mg (jako timololi maleas 6,8 mg).  
Jedna kapka obsahuje latanoprostum přibližně 1,5 mikrogramů a timololum 0,15 mg (jako timololi maleas 0,204 mg).

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 25 mg glyceromakrogol-40-hydroxystearátu (viz bod 4.4).

Jeden ml roztoku obsahuje 6,43 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý, vodný roztok bez viditelných částic.

Hodnota pH je od 5,5 do 6,5.

Osmolalita: 290 mosmol/kg  $\pm$  10 %

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vizilatan Duo je indikován ke snížení nitroočního tlaku (IOP) u dospělých pacientů (včetně starších pacientů) s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí s nedostatečnou odpovědí na léčbu lokálními betablokátory nebo analogy prostaglandinů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí (včetně starších pacientů)*

Doporučená dávka je 1 kapka do postiženého oka (očí) jednou denně.

V případě, že je dávka opomenuta, je třeba pokračovat další plánovanou dávkou. Podaná dávka nemá překročit 1 kapku do postiženého oka (očí) denně.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost latanoprostu/timololu u dětí a dospívajících nebyly stanoveny.

##### Způsob podání

Oční podání.

Před podáním očních kapek je nutno vyjmout kontaktní čočky, 15 minut po vkápnutí přípravku je možno čočky opět nasadit.

V případě, že pacient používá více lokálních očních léků, je nutno dodržet alespoň pětiminutový interval mezi podáním jednotlivých přípravků.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nazolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci na dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva

Přípravek Vizilatan Duo je sterilní roztok bez konzervačních látek.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Vizilatan Duo je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, nebo s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, atrioventrikulární blokádou druhého nebo třetího stupně nekontrolovanou pacemakrem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem
- hypersenzitivitou léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Systémové účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii i Vizilatan Duo je absorbován systémově. Vzhledem k beta-adrenergickému účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémově podaných betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním podáním očních přípravků je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

#### Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátorů a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátorů vždy s opatrností.

Po podání timololu byly hlášeny srdeční reakce a vzácně i úmrtí v souvislosti se srdečním selháním.

#### Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. s těžkými formami Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

#### Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Vizilatan Duo používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převyšuje její možná rizika.

### Hypoglykemie/diabetes mellitus

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem, mají být podávány oční beta-blokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

### Hypertyreoidismus

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreoidismu.

### Korneální poruchy

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

### Další beta-blokátory

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové beta-blokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání 2 topických beta-blokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány beta-blokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

### Odchlípení chorioidey

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním výkonu při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol, acetazolamid).

### Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, že pacient používá timolol.

### Souběžná léčba

Timolol se může navzájem ovlivňovat s jinými léčivými přípravky (viz též bod 4.5).

### Další analoga prostaglandinu

Souběžné použití dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Pigmentové změny duhovky

Latanoprost může postupně měnit barvu léčeného oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Obdobně jako u očních kapek s latanoprostem byla zvýšená pigmentace duhovky pozorována u 16–20 % všech pacientů léčených latanoprostem/timololem po dobu do jednoho roku (vyhodnoceno z fotografií). Tento efekt byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. zelenohnědou, žluto-hnědou, modro-hnědou, šedo-hnědou, a je způsoben zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky.

V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka a celá duhovka nebo některé její partie mohou zhnědnout. U pacientů, u kterých byla duhovka homogenně modrá, šedá, zelená nebo hnědá, byla během dvouletého podávání přípravku v klinických studiích s latanoprostem změna její pigmentace pozorována pouze zřídka.

Změna barvy duhovky nastává postupně a nemusí být zřetelná po dobu několika měsíců až let a nemusí být doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými projevy.

Po ukončení léčby nebylo pozorováno další přibývání hnědého pigmentu v duhovce, výsledná změna barvy duhovky však může být trvalá.

Léčba neovlivnila pigmentové névy ani pigmentové shluky na duhovce.

Nebyla pozorována akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trámčiny ani jinde v přední oční komoře, ale pacienti mají být pravidelně sledováni a léčbu je možné podle klinické situace ukončit, jestliže se zjistí zvýšená pigmentace duhovky.

Před začátkem terapie mají být pacienti informováni o možnosti změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

#### Změny očního víčka a řas

V souvislosti s použitím latanoprostu bylo hlášeno ztmavnutí kůže očního víčka, které může být reverzibilní.

Latanoprost může postupně měnit oční řasy a jemné chloupky u léčeného oka; k těmto změnám patří prodloužení, zesílení, zvýšená pigmentace, zvýšený počet řas či chloupků a nesprávný směr růstu řas. Změny jsou po ukončení léčby reverzibilní.

#### Glaukom

S aplikací latanoprostu u zánětlivého, neovaskulárního nebo chronického angulárního glaukomu, u glaukomu s uzavřeným úhlem, u glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu nejsou zkušenosti. Latanoprost neovlivňuje zornici, nebo jen nepatrně. S jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu se zavřeným úhlem však nejsou zatím žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat tento přípravek s opatrností do té doby, než bude k dispozici více údajů.

#### Herpetická keratitida

Latanoprost je nutné používat s opatrností u pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analog prostaglandinu.

#### Makulární edém

V průběhu léčby latanoprostem byl popsán makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Tyto údaje se většinou objevily u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s roztržením zadního pouzdra oční čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému. U těchto pacientů se má přípravek Vizilatan Duo používat s opatrností.

#### Pomocné látky

Přípravek Vizilatan Duo obsahuje glyceromakrogol-40-hydroxystearát, který může způsobit kožní reakce. Tento přípravek obsahuje 0,18 mg fosfátů v jedné kapce, což odpovídá 6,43 mg/ml (viz bod 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s latanoprostem/timololem nebyly provedeny.

Po souběžném očním podání dvou analog prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se podání dvou a více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálně podávaných blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu.

Byla hlášena potencovaná beta-blokáda (tj. snížená tepová frekvence, myokardiální deprese) při kombinované souběžné léčbě inhibitory CYP2D6 (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem.

Účinek na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být potencovány, jeli latanoprost/timolol podáván pacientům, kteří již používají perorální beta-adrenergní blokátor. Používání dvou nebo více topických beta-adrenergních blokátorů se nedoporučuje.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s epinefrinem (adrenalinem).

Hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu může být zesílena současným podáváním betablokátorů.

Betablokátory mohou zvýšit hypoglykemizující účinek antidiabetik. Beta-blokátory mohou maskovat příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

###### *Latanoprost*

Adekvátní data pro použití latanoprostu v těhotenství nejsou k dispozici. Pokusy se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz též bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo

###### *Timolol*

Nejsou k dispozici žádné adekvátní klinické údaje. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly známky a příznaky systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je přípravek Vizilatan Duo podáván matce až do porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni.

Proto nemá být přípravek Vizilatan Duo používán během těhotenství (viz bod 5.3).

##### Kojení

Betablokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství účinné látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové betablokády u kojeného dítěte. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka.

Kojící ženy proto nemají přípravek Vizilatan Duo používat.

##### Fertilita

U latanoprostu ani timololu nebyl ve studiích se zvířaty zjištěn žádný účinek na samčí či samičí fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Vizilatan Duo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Stejně jako u jiných očních preparátů může instilace očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění. Dokud tyto účinky neodezní, pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků se u latanoprostu vztahuje k oku. Na základě údajů z prodloužených fází pivotních klinických studií s latanoprostem/timololem, se u 16–20 % ze všech pacientů objevuje zvýšená pigmentace duhovky, která může být trvalá. V otevřené pětileté studii bezpečnosti s latanoprostem se projevila u 33 % pacientů pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Jiné oční nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a objevují se po aplikaci dávky. U timololu je nejvíce nežádoucích účinků systémových, včetně bradykardie, arytmie, měštnavého srdečního selhání, bronchospasmu a alergických reakcí.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované léčivé přípravky používané v oftalmologii, je i timolol absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání.

Mezi uvedené nežádoucí účinky patří účinky pozorované u celé třídy očních betablokátorů.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky související s léčbou, které byly pozorovány při použití latanoprost/timololu v klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvencí následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích při použití latanoprostu/timololu**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy
Poruchy oka	Zvýšená pigmentace duhovky	Bolest oka, podráždění oka (včetně bodání, pálení, svědění, pocitu cizího tělesa v oku)	Onemocnění rohovky, konjunktivitida, blefaritida, hyperemie oka, rozmazané vidění, zvýšené slzení
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, pruritus

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny pro jednotlivé složky přípravku Vizilatan Duo buď v klinických studiích, ze spontánních hlášení nebo dostupné z literatury.

Pro latanoprost jsou tyto:

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky latanoprostu**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Herpetická keratitida
Poruchy nervového systému	Závrat'

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy oka	Změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, zvýšení jejich počtu); keratitis punctata; periorbitální edém; iritida; uveitida; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému); suché oko, keratitida, korneální edém; korneální eroze, trichiáza; cysta na duhovce; fotofobie; změny okolí oka a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka; edém očního víčka; lokalizovaná kožní reakce na očních víčkách, pseudopemfigoid oční spojivky <sup>†</sup> ; ztmavnutí kůže víčka
Srdeční poruchy	Angina pectoris; nestabilní angina pectoris; palpitate
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Astma; exacerbace astmatu; dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; zvracení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie; artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi

<sup>†</sup>Může potenciálně souviset s konzervační látkou benzalkonium-chloridem obsaženou v očních přípravcích s latanoprostem.

Pro timolol jsou tyto:

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky timololu (oční aplikace)**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce zahrnující anafylaktickou reakci, angioedém, kopřivku, lokalizovanou a generalizovanou vyrážku, pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Ztráta paměti, insomnie, deprese, noční můry, halucinace
Poruchy nervového systému	Cévní mozková příhoda, cerebrální ischemie, závrať, zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, parestezie, bolest hlavy, synkopa
Poruchy oka	Odchlípení chorioidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4), korneální eroze, keratitida, diplopie, snížená citlivost rohovky, známky a příznaky podráždění očí (např. pálení, bodání, svědění, slzení a zarudnutí), suché oči, ptóza, blefaritida, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus
Srdeční poruchy	Srdeční zástava, srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, městnavé srdeční selhání, bolest na hrudi, arytmie, bradykardie, edém, palpitate
Cévní poruchy	Chladné ruce a nohy, hypotenze, Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus (především u pacientů s již přítomným bronchospastickým onemocněním), kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, sucho v ústech, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka, psoriáziformní vyrážka, exacerbace psoriázy, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému	Sexuální dysfunkce, snížené libido

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
a prsu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování latanoprostem/timololem u lidí.

#### Symptomy

Symptomy systémového předávkování timololem jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a srdeční zástava.

Kromě očního podráždění a spojivkové hyperemie nejsou známy žádné další oční nebo systémové nežádoucí účinky, pokud dojde k předávkování latanoprostem.

#### Léčba

V případě, že se tyto symptomy projeví, musí být léčba symptomatická a podpůrná.

Při náhodném perorálním požití mohou být užitečné následující informace:

Studie ukázaly, že timolol není odstranitelný dialýzou. Výplach žaludku v případě potřeby. Latanoprost je extenzivně metabolizován během prvního průchodu játry. Intravenózní infuze 3 mikrogramů/kg zdravým dobrovolníkům nezpůsobila žádné symptomy, ale dávka 5,5 až 10 mikrogramů/kg způsobila nauzeu, bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. Tyto příhody byly mírné až středně závažné a vymizely bez léčby do 4 hodin po ukončení infuze.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika–beta-blokátory–timolol, kombinace

ATC kód: S01ED51

#### Mechanismus účinku

Vizilatan Duo obsahuje dvě složky: latanoprost a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují nitrooční tlak (IOP) různými mechanismy účinku a kombinovaný účinek působí aditivní redukci nitroočního tlaku ve srovnání s podáním každé látky odděleně.

Latanoprost, je analog prostaglandinu F<sub>2α</sub>, selektivní agonista FP receptorů pro prostanoidy, který snižuje nitrooční tlak mechanismem zvýšení odtoku nitrooční tekutiny z oka. Hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou. U člověka bylo navíc zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení trabekulární odtokové rezistence). Latanoprost nemá



významnější vliv na produkci nitrooční tekutiny, hematookulární bariéru nebo nitrooční krevní oběh. Chronické podávání latanoprostu opicím po extrakapsulární extrakci čočky nemělo žádný vliv na retinální cévy, což bylo stanoveno fluorescenční angiografií. Latanoprost nevyvolává únik fluoresceinu do zadního segmentu pseudofakických očí u lidí v průběhu krátkodobé léčby.

Timolol je beta-1 a beta-2 (neselektivní) blokátor adrenergických receptorů, který nemá významnější vnitřní sympatomimetickou aktivitu, přímý myokardiálně depresivní nebo membrány stabilizující účinek. Timolol snižuje nitrooční tlak snížením tvorby tekutiny v ciliárním epitelu. Přesný mechanismus účinku není jasně stanoven, ale pravděpodobně se jedná o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP, způsobenou endogenní beta-adrenergní stimulací. Timolol výrazněji neovlivňuje propustnost hematookulární bariéry pro plazmatické proteiny. U králíků neměl timolol po dlouhodobé léčbě účinek na regionální krevní průtok okem.

## Farmakodynamické účinky

### *Klinická účinnost a bezpečnost*

Ve studiích ke stanovení dávky působila kombinace latanoprost/timolol ve formě očních kapek signifikantně vyšší pokles průměrného diurnálního nitroočního tlaku v porovnání s latanoprostem a timololem podanými v monoterapii jednou denně. Ve dvou dobře kontrolovaných, dvojitě zaslepených, šestiměsíčních klinických studiích byl účinek latanoprost/timololu na snižování IOP porovnáván s účinkem latanoprostu a timololu v monoterapii u pacientů s IOP nejméně 25 mmHg nebo vyšším. Po 2–4 týdnech iniciální léčby timololem (průměrný pokles IOP od zahájení 5 mmHg), byl po 6 měsících léčby kombinací latanoprost/timolol (2×denně) pozorován další pokles průměrného diurnálního IOP o 3,1 mm; 2,0 mm a 0,6 mmHg. Účinek kombinace latanoprost/timolol na snížení IOP přetrvával během šestiměsíční navazující otevřené studie.

Existující data naznačují, že večerní podávání může mít na snížení nitroočního tlaku větší vliv než podávání ráno. Při zvažování, zda doporučit ranní nebo večerní podávání, je třeba vzít v úvahu životní styl pacienta a pravděpodobnost dodržování předepsané doby podání. Je třeba mít na paměti, že v případě nedostatečné účinnosti fixní kombinace studie naznačují, že podávání samotného timololu 2krát denně a latanoprostu jednou denně může být stále účinné.

Nástup účinku latanoprostu/timololu se projeví do 1 hodiny a maximální účinek se projeví během 6–8 hodin. Bylo prokázáno, že po opakovaném podání adekvátní účinek na snížení IOP přetrvává až 24 hodin po podání dávky.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Latanoprost

#### *Absorpce*

Latanoprost je isopropyl ester, který je prekurzorem léčivé látky a sám o sobě není účinný, ale hydrolyzou esterázami v rohovce na kyselinu latanoprostovou se stává biologicky aktivní. Tento prekurzor je dobře absorbován rohovkou a veškerá látka, jež se dostane do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během průchodu rohovkou.

#### *Distribuce*

Ze studií u člověka vyplývá, že maximální koncentrace v nitrooční tekutině, přibližně 15–30 ng/ml, je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci latanoprostu. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a v očních víčkách.

Kyselina latanoprostová má plazmatickou clearance 0,40 l/h/kg a malý distribuční objem 0,16 l/kg, z čehož vyplývá krátký biologický poločas v plazmě 17 minut. Po místním podání do oka je systémová biologická dostupnost kyseliny latanoprostové 45%. Kyselina latanoprostová se váže na bílkoviny v 87%.

### *Biotransformace a eliminace*

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

### Timolol

#### *Absorpce a distribuce*

Maximální koncentrace timololu v nitrooční tekutině je dosaženo přibližně 1 hodinu po lokálním podání. Část dávky se absorbuje systémově a maximální plazmatické koncentrace 1 ng/ml je dosaženo po 10–20 minut od lokálního podání jedné kapky do každého oka jednou denně (300 mikrogramů/den).

#### *Biotransformace*

Biologický poločas timololu v plazmě je přibližně 6 hodin. Timolol se rozsáhle metabolizuje v játrech.

#### *Eliminace*

Metabolity se vylučují do moči spolu s nezměněným timololem.

### Latanoprost/timolol

#### *Farmakokinetický / farmakodynamický vztah*

Nebyly zjištěny farmakokinetické interakce mezi latanoprostem a timololem, i když byl pozorován přibližně dvojnásobný nárůst koncentrace kyseliny latanoprostové v nitrooční tekutině 1–4 hodiny po podání latanoprost/timololu v porovnání s monoterapií.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bezpečnostní profil jednotlivých komponent, oční i systémový, je dobře prokázán. U králíků léčených lokálně fixní kombinací nebo současně podávaným latanoprostem a timololem v očním roztoku nebyly zjištěny nežádoucí oční a systémové účinky.

Farmakologické studie, studie genotoxicity a karcinogenity zaměřené na bezpečnost prováděné s každou ze složek neprokázaly zvláštní riziko pro člověka. Latanoprost neovlivňoval hojení ran na rohovce oka králíků, zatímco timolol inhiboval tento proces u oka králíků a opic, pokud byl podán častěji než jednou denně.

U latanoprostu nebyl zjištěn účinek na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u potkanů a králíků. Po intravenózních dávkách až do výše 250 mikrogramů/kg/den nebyla u potkanů pozorována embryotoxicita. Nicméně latanoprost vykazoval embryofetální toxicitu u králíků po intravenózní dávce 5 mikrogramů/kg/den (přibližně 100násobek klinické dávky) a vyšší, která byla charakterizována zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu.

Timolol nevykazoval účinky na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u myší, potkanů a králíků.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glyceromakrogol-40-hydroxystearát

Chlorid sodný

Dinatrium-edetát

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Během studií *in vitro* bylo zjištěno, že jestliže jsou s latanoprostem/timololem smíseny oční kapky obsahující thiomersal, dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léků s latanoprostem/timololem mají být jednotlivé oční kapky aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky  
Doba použitelnosti po prvním otevření: 4 týdny  
Žádné zvláštní podmínky uchovávání nejsou vyžadovány.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.  
Podmínky uchovávání po prvním otevření viz bod 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Vizilatan Duo obsahuje 2,5 ml čirého, bezbarvého, vodného roztoku, dodávaného v krabičce obsahující 5ml bílý, vícedávkový obal (HDPE) s pumpičkou (PP, HDPE, LDPE) s oranžovým tlakovým válcem a víčkem (HDPE).

Dostupné velikosti balení: 1,3 nebo 4 lahvičky s 2,5 ml roztoku.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

64/076/19-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 4. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 6. 2022