

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Latanoprostum, timololum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 0,20 mg/ml bensalkooniumkloriidi säilitusainena.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.  
Värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kõrgeenenud 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

Üks tilk üks kord ööpäevas kahjustatud silma(desse).

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

#### Manustamisviis

Nagu teiste silmatilkade puhul, soovitatakse pisarakott silma sisenurgale vajutades 2 minuti jooksul kokku suruda. Seda tehakse kohe pärast iga tilga silma tilgutamist. Kasutades nasolakrimaalset oklusiooni või sulgedes silmalaud 2 minutiks, väheneb süsteemne imendumine. See võib vähendada süsteemsete kõrvaltoimete teket ja paikse aktiivsuse suurenemist.

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

Rohkem kui ühe paikse silmaravimi kasutamisel tuleb erinevaid aineid manustada vähemalt 5-minutilise vahega.

#### Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Seetõttu ei soovitata latanoprosti/timolooli selles vanuserühmas kasutada.

### 4.3 Vastunäidustused

Latoxap on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või bronhiaalastma anamneesis, raske kuluga krooniline obstruktiivne kopsuhaigus;
- siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, II või III astme atrioventrikulaarne blokaad, mille reguleerimiseks ei ole paigaldatud südamestimulaatorit, sinoartriaalne blokaad, väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Süsteemsed toimed

Nagu teised paikselts manustatavad silmaravimid, imendub ka timolool süsteemselt. Timolooli beetaadrenergilise toime tõttu võivad tekkida samalaadsed südame-veresoonkonna, hingamissüsteemi ja teised kõrvaltoimed, mida on täheldatud süsteemsete beetablokaatorite kasutamise korral. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on lokaalse manustamise korral väiksem kui süsteemse manustamise korral. Soovitusi süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

#### Südame häired

Südame-veresoonkonna haigustega patsientidel (nagu südame isheemiatõbi, Prinzmetali tüüpi stenokardia ja südamepuudulikkus), kes saavad antihüpertensiivset ravi beetablokaatoriga, tuleb kriitiliselt hinnata ja kaaluda ravi mõne teise toimeainega. Südame-veresoonkonna haigustega patsiente tuleb jälgida haiguse süvenemise nähtude ja kõrvaltoimete suhtes.

Südame ülejuhteaga pikendava toime tõttu tohib beetablokaatoreid kasutada I astme südameblokaadiga patsientidel ainult ettevaatusega.

Timolooli manustamise järel on teatatud südame reaktsioonidest ja harvadel juhtudel südamepuudulikkusega seotud surmast.

#### Vaskulaarsed häired

Raskete perifeerse verevarustuse haigustega/häiretega patsiente (näiteks Raynaud' tõve rasked vormid või Raynaud' sündroom) tuleb ravida ettevaatusega.

#### Respiratoorsed häired

Mõnede oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamise järel on teavitatud respiratoorsetest reaktsioonidest, sealhulgas surmast bronhospasmi tõttu astmaga patsientidel.

Latanoprosti/timolooli kasutamisel tuleb olla ettevaatlik kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ning seda võib kasutada üksnes juhul, kui ravist oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski.

#### Hüoglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kalduvus spontaanse hüoglükeemia tekkeks, samuti labiilse diabeediga patsientidel, sest beetablokaatorid võivad maskeerida ägeda hüoglükeemia nähte ja sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüreoosi nähte.

#### Sarvkesta haigused

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Seetõttu tuleb sarvkesta haigustega patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

#### Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võivad patsiendid, kellel on anamneesis atopia või mitmesugustest allergeenidest põhjustatud raske anafülaktiline reaktsioon, reageerida ägedamalt korduval kokkupuutel

nimetatud allergeenidega ja mitte reageerida anafülaktilise reaktsiooni ravis tavaliselt kasutatavatele adrenaliini annustele.

#### Samal ajal kasutatavad ravimid

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

Kahe lokaalse beetablokaatori või kahe lokaalse prostaglandiini kasutamine ei ole soovitatav.

#### Teised beetablokeerivad ained

Latanoprosti/timolooli manustamine suukaudselt beetablokaatorit kasutavale patsiendile võib tugevdada silmasisest rõhku langetavat toimet või süsteemset beetablokeerivat toimet. Selliste patsientide reageerimist ravile tuleb hoolikalt jälgida. Kahe paikse beetablokaatori või kahe paikse prostaglandiini kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Kirurgiline anesteesia

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad blokeerida süsteemsete beetaagonistide (näiteks adrenaliin) toime. Anestesioloogile tuleb teavitada timolooli kasutamisest.

#### Toimed silmadele

Latanoprost võib järk-järgult muuta silma värvust, suurendades pruuni pigmendi kogust vikerkestas. Samamoodi nagu latanoprosti sisaldavate silmatilkade puhul, täheldati kuni ühe aasta jooksul (fotodel põhinevalt) vikerkesta suurenenud pigmentatsiooni 16...20%-l kõikidest latanoprosti/timolooliga ravitud patsientidest. Silma värvuse muutust on sagedamini täheldatud nendel patsientidel, kellel on vikerkestad segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, kollakaspruunid või rohekaspruunid. Silma värvuse muutumine on põhjustatud melaniinisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides. Tavaliselt levib pruun värvus pupilli ümbrusest kontsentriselt silma perifeeria suunas, kuid kogu vikerkest või selle osad võivad muutuda pruunimaks. Kliinilistes uuringutes on ühtlaselt sinise, halli, roheline või pruuni silmavärviga patsientidel esinenud sellist muutust kaheaastase ravi jooksul latanoprostiga harva. Muutus vikerkesta värvis tekib aeglaselt ja võib jääda märkamatuks kuudeks kuni aastaks ning seda ei ole seostatud ühegi patoloogilise muutuse ega sümptomiga.

Pärast ravi katkestamist ei ole täheldatud pruuni pigmendi koguse edaspidist suurenemist vikerkestas, kuid silmavärvi muutus võib olla püsiv.

Ravi ei ole mõjutanud pigmendilaike ega tähne vikerkestal.

Ei ole täheldatud pigmendi kogunemist trabekulaarsesse võrgustikku ega mujale eeskambrisse, kuid patsiente tuleb regulaarselt jälgida ja sõltuvalt kliinilisest seisundist võib vikerkesta pigmentatsiooni tekkimisel olla vajalik ravi katkestamine.

Enne ravi alustamist tuleb patsientidele öelda, et nende silmavärv võib jäävalt muutuda. Ühepoolse ravi tulemusel võib kujuneda püsiv heterokroomia. Puuduvad dokumenteeritud kogemused latanoprosti/timolooli kasutamise kohta põletikulise ja neovaskulaarse glaukoomi, kroonilise suletudnurga või kaasasündinud glaukoomi, avatudnurga glaukoomi korral pseudofaakiaga patsientidel ja pigmentglaukoomi korral. Latanoprosti/timolooli toime pupillile puudub või on nõrk, kuid dokumenteeritud kogemused ägeda suletudnurga glaukoomi ravi kohta puuduvad. Seetõttu on soovitatav nende haigusseisundite puhul latanoprosti/timolooli kasutada ettevaatusega, kuni saadakse rohkem kogemusi.

Latanoprosti/timolooli tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis herpeetiline keratiit, ja selle kasutamist tuleb vältida aktiivse *herpes simplex*'i põhjustatud keratiidi korral, samuti patsientidel, kellel on anamneesis korduv herpeetiline keratiit, mis on seotud prostaglandiinide analoogidega.

Ravi ajal latanoprostiga on teatatud on kollatähni tursest, sealhulgas tsüstoidsest makulaarsest tursest. Nendest on teatatud eelkõige afaakiaga patsientidel, pseudoafaakia ja läätse tagumise kapsli või läätse eeskambri rebendiga patsientidel või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid makulaarse turse tekkeks. Need patsiendid peavad latanoprosti/timolooli kasutama ettevaatlikult.

#### Soonkesta irdumine

Vesivedeliku tekkimise vastaste ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisel pärast filtrimisprotseduure on teateid soonkesta irdumisest.

#### Kontaktläätsede kasutamine

Latoxap sisaldab bensalkooniumkloriidi, mida silmaravimites kasutatakse tavaliselt säilitusainena. On täheldatud, et bensalkooniumkloriid põhjustab punktkeratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat, võib tekitada silmaärritust ja muuta pehmete kontaktläätsede värvust. Hoolikas jälgimine on vajalik Latoxapi sagedasel või pikaajalisel kasutamisel kuiva silma sündroomiga patsientidel või tingimustes, kui sarvkest on kahjustatud.

Kontaktläätsed võivad absorbeerida bensalkooniumkloriidi. Need tuleb enne Latoxapi silma tilgutamist eemaldada, kuid 15 minuti pärast võib läätsed tagasi panna (vt lõik 4.2).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Latanoprosti/timolooliga ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid koostoimete kohta.

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

Latanoprosti/timolooli manustamine suukaudselt beetablokaatorit võtvale patsiendile võib tugevdada silmasisest rõhku langetavat toimet või süsteemset beetablokeerivat toimet. Kahe või enama paikse beetaadrenoblokaatori kasutamine ei ole soovitatav.

Vahel on oftalmoloogiliste beetablokaatorite samaaegsel manustamisel koos adrenaliiniga (epinefriin) esinenud müdriaasi.

Esineb aditiivsete toimete võimalus, mille tulemuseks on hüpotensioon ja/või väljendunud bradükardia, kui timolooliga silmatilku manustatakse koos suukaudsete kaltsiumikanalite blokaatorite, guanetidiini või beetablokaatorite, antiarütmikumide (sealhulgas amiodaroon), südameglükosiidide või parasümpatomimeetikumidega.

Beetablokaatorite kasutamise ajal on klonidiinravi äkilisel lõpetamisel võimalik hüpertensiivse reaktsiooni tugevnemine.

CYP2D6 inhibiitorite (näiteks kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli samaaegsel kasutamisel on teatatud süsteemse beetaretseptorite blokaadi tugevnemisest (selle väljenduseks on olnud südame löögisageduse vähenemine, depressioon).

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

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole latanoprostil ega timoloolil leitud olevat mingit mõju isas- või emaslloomade viljakusele.

#### Rasedus

##### *Latanoprost*

Latanoprosti kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Seetõttu ei tohi latanoprosti/timolooli raseduse ajal kasutada.

##### *Timolool*

Timolooli kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid. Timolooli võib raseduse ajal kasutada üksnes

selge vajaduse korral. Soovitusi süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2. Epidemioloogilistes uuringutes ei ole beetablokaatorite suukaudsel kasutamisel täheldatud väärendite esinemist, samas on leitud risk emakasisesse kasvu pidurdumiseks. Samuti on vastsündinutel täheldatud beetaretseptorite blokaadi sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on emale manustatud kuni sünnituseni. Kui latanoprosti/timolooli kasutatakse kuni sünnituseni, siis tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida. Järelikult ei tohi latanoprosti/timolooli raseduse ajal kasutada (vt lõik 5.3).

#### Imetamine

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Siiski ei ole timolooli silmatilkades olev terapeutiline annus suure tõenäosusega piisav, et eritada rinnapiima nii suures koguses, et põhjustada imikul beetaretseptorite blokaadi kliinilisi sümptomeid. Soovitusi süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2

Latanoprost ja selle metaboliidid võivad eritada rinnapiima. Seetõttu ei tohi imetavad emad kasutada latanoprosti/timolooli või tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Silmatilkade manustamine võib põhjustada mööduvat nägemise hägustumist. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega, kuni see on möödnud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Enamik latanoprosti kõrvaltoimetest on seotud silmadega. Latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni põhiuuringu pikendusfaasist saadud andmete kohaselt kujunes 16...20%-l patsientidest välja vikerkesta pigmentatsioon, mis võib olla jääv. Viieaastase kestusega latanoprosti avatud ohutusuuringus täheldati iirise pigmentatsiooni 33%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Muud silmadega seotud kõrvaltoimed on tavaliselt mööduva iseloomuga ja ilmnevad vahetult manustamise järel. Kõige tõsisemad timolooliga seotud kõrvaltoimed on olemuselt süsteemsed, need hõlmavad bradükardiat, arütmiaid, südame paispuudulikkust, bronhospasmi ja allergilisi reaktsioone.

Nagu teised paiksel manustatavad silmaravimid, imendub ka timolool süsteemsesse vereringesse. See võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid nagu süsteemsete beetablokaatorite kasutamine. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus paiksete silmaravimite manustamise järel on väiksem kui süsteemse manustamise järel. Loetletud kõrvaltoimed hõlmavad neid reaktsioone, mida on täheldatud beetablokeerivate silmaravimitega.

Kliinilistes uuringutes latanoprosti ja timolooli kombinatsiooniga ravitud patsientidel on täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimed liigitatakse esinemissageduse alusel 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)

#### Närvüsteemi häired

*Aeg-ajalt:* peavalu.

#### Silma kahjustused

*Väga sage:* vikerkesta suurenenud pigmentatsioon.

*Sage:* silmaärritus (sh kipitus, põletustunne ja sügelemine), silmavalu.

*Aeg-ajalt:* silma hüperemia, konjunktiviit, nägemise ähmastumine, suurenenud pisaravool, blefariit,

sarvkesta häired.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Aeg-ajalt*: nahalööve, sügelus.

Kliinilistes uuringutes, spontaansetes teadetes või kirjanduses on teatatud latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni üksikute koostisainete poolt põhjustatud kõrvaltoimetest.

#### **Latanoprosti puhul**

##### Infektsioonid ja infestatsioonid

Herpeetiline keratiit.

##### Närvisüsteemi häired

Pearinglus.

##### Silma kahjustused

Ripsmete ja siidkarvade muutused (pikenemine, paksenemine, pigmenteerumine, arvu suurenemine), epiteeli punkterosioonid, periorbitaalne turse, iriit/uveiid, makulaarne turse (afaakiaga, pseudoafaakia ja läätse tagumise kapsli rebendiga patsientidel või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid makulaarse turse tekkeks), kuiva silma sündroom, keratiit, sarvkesta turse ja erosioonid, valesti suunatud ripsmed, mis võivad mõnikord põhjustada silma ärritust, vikerkesta tsüst, fotofoobia, periorbitaalpiirkonna ja silmalaugude muutused, mille tagajärjel süveneb silmalau vagu.

##### Südame häired

Olemasoleva stenokardia ägenemine patsientidel, Südamepekslemine.

##### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Astma, astma süvenemine ja düspnoe.

##### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Silmalaugude naha tumenemine.

##### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Liigesevalu, lihasvalu.

##### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Valu rinnus.

#### **Timolooli puhul**

##### Immuunsüsteemi häired

Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas angioödeem, urtikaaria, paikne ja üldine lööve, sügelus, anafülaktiline reaktsioon.

##### Ainevahetus- ja toitumishäired

Hüpoplükeemia.

##### Psühhiaatrilised häired

Unetus, depressioon, luupainajad, mälukaotus.

##### Närvisüsteemi häired

Minestus, tserebrovaskulaarne atakk, ajuisheemia, raskekujulise müasteenia nähtude ja sümptomite süvenemine, pearinglus, paresteesia, peavalu.

##### Silma kahjustused

Silma ärrituse nähud ja sümptomid (näiteks põletustunne, torkimistunne, sügelemine, pisaravool, punetus), blefariit, keratiit, hägune nägemine ja soonkesta irdumine pärast filtratsiooniperatsiooni (vt

lõik 4.4), sarvkesta tundlikkuse vähenemine, kuiva silma sündroom, sarvkesta erosioon, diploopia, ptoos.

#### Kõrva ja labürindi kahjustused

Tinnitus.

#### Südame häired

Bradükardia, valu rinnus, südamepekslemine, turse, arütmia, südame paispuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, südameseiskus, südamepuudulikkus.

#### Vaskulaarsed häired

Hüpotensioon, Raynaud' sündroom, külmad käed ja jalad.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Bronhospasm (eeskätt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), düspnoe, köha.

#### Seedetrakti häired

Maitsetundlikkuse häired, iiveldus, kõhulahtisus, düspepsia, suukuivus, kõhuvalu, oksendamine.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Alopeetsia, psoriasiformne lööve või psoriaasi ägenemine, nahalööve.

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Lihasvalu.

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Seksuaalfunktsiooni häired, liibido vähenemine.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia/väsimus.

Väga harva on teatatud sarvkesta kaltsifikatsiooni juhtudest seoses fosfaate sisaldavate silmatilkadega oluliselt kahjustatud sarvkestadega patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Andmed latanoprosti/timolooli üleannustamise kohta inimestel puuduvad.

Süsteemsed sümptomid timolooli üleannustamisel on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm ja südameseiskus. Selliste sümptomite tekkel tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Uuringute andmetel ei ole timolool hästi dialüüsitav.

Peale silmaärrituse ja sidekesta hüperemia ei ole latanoprosti üleannustamisel teada teisi silma või süsteemseid kõrvaltoimeid.

Kui latanoprosti kogemata alla neelatakse, võib osutada kasulikuks järgmine teave. Ravi: vajaduse korral maoloputus. Sümptomaatiline ravi. Üks pudel sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti. Latanoprost metaboliseeritakse ulatuslikult esmasel maksapassaažil. Intravenoosne infusioon annuses 3 mikrogrammi/kg tervetele vabatahtlikele ei põhjustanud mingeid sümptomeid, kuid annus 5,5...10 mikrogrammi/kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, pearinglust, väsimust, nahaõhetust ja higistamist. Need nähud olid raskuselt kerged kuni mõõdukad ja möödusid ilma ravita 4 tunni jooksul pärast infusiooni lõpetamist. Latanoprosti intravenoosel infundeerimisel ahvidele annuses kuni

500 mikrogrammi/kg ei ole täheldatud olulisi kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenooset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriksiooniga. Latanoprosti/timolooli seitse korda terapeutilisest annusest suurema annuse paiksel manustamisel ei põhjustanud latanoprost keskmise raskusastmega bronhiaalastmaga patsientidel bronhokonstriksiooni.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Latoxap koosneb kahest komponendist: latanoprost ja timoloolmaleaat. Ravimi toimeained alandavad silmasisest rõhku erinevate toimemehhanismide abil ja toimeainete kombinatsiooni manustamisel alaneb silmasisene rõhk enam kui mõlema toimeaine eraldi manustamisel.

Latanoprost on prostaglandiini  $F_{2\alpha}$  analoog, toimib selektiivselt prostanoid FP retseptorite agonistina, mis langetab silmasisest rõhku silma vesivedeliku väljavoolu suurendamise kaudu. Silmasisese rõhu langus algab ligikaudu 3...4 tunni jooksul pärast manustamist ja maksimaalne toime tugevus saabub 8...12 tunni järel. Rõhu langus jääb püsima vähemalt 24 tunniks.

Uuringud katseloomadel ja inimestel näitavad, et ravimi peamiseks toimemehhanismiks on uveoskleraalse väljavoolu suurendamine, kuigi inimestel on täheldatud teatud määral ka väljavoolu hõlbustumist (väljavoolutakistuse vähenemine).

Kliinilised uuringud on näidanud, et latanoprostil ei ole silma vesivedeliku tootmisele märkimisväärset toimet. Ei ole leitud ka, et latanoprost toimiks vere ja silma vesivedeliku vahelisele barjäärile.

Latanoprostil ei ole toimeid või on ebaolulised toimed silmasisesele vereringele, kui seda kasutati terapeutilises annuses ja uuringutes ahvidel. Sellest hoolimata võib paikse manustamise korral tekkida kerge kuni mõõdukas konjunktivaalne või episkleraalne hüperemia.

Ekstrakapsulaarse läätse eemaldamise läbi teinud ahvide silmade pikaajaline ravi latanoprostiga ei mõjutanud fluorestsüanograafilise meetodi andmetel võrkkesta veresooni.

Latanoprost ei indutseerinud lühiajalise ravi korral inimesel pseudofaakiliste silmade tagumises segmendis fluorestsüini lekkimist.

Latanoprostil ei ole kliiniliselt kasutatavates annustes leitud märkimisväärseid farmakoloogilisi toimeid südame-veresoonkonnale ega hingamiselunditele.

Timolool on mitteselektiivne beeta-1- ja beeta-2-adrenoretseptorite blokaator, millel ei ole olulist sümpatomimeetilist, otseselt 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 tsüklilise AMP sünteesi inhibeerimine. Timoloolil ei ole leitud märkimisväärset toimet vere-vesivedeliku barjääri permeaablusele vereplasmavalkude suhtes. Timolool ei ole pikaajalisel kasutamisel avaldanud toimet küülikute silma regionaalsele verevarustusele.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Kliinilised toimed*

Annustamisuringutes alandas latanoprosti ja timolooli kombinatsioon keskmist päevast silmasisest



rõhku märkimisväärselt enam kui monoteerapiaga üks kord ööpäevas manustatud latanoprost ja timolool. Kahes topeltpeimedas, hästikontrollitud, topeltimitatsiooniga kliinilises ravimiuuringus, mille käigus vaadeldi silmasisese rõhu langust kuue kuu vältel, võrreldi latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni toimet latanoprosti ning timolooli monoteerapiaga patsientidel, kellel silma siserõhk oli 25 mmHg või enam. 2...4-nädalase sissejuhatava ravi järel timolooliga (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 latanoprostirühmas ja 0,6 mmHg timoloolirühmas (manustatuna kaks korda ööpäevas). Nendele uuringutele järgnenud 6 kuud kestnud avatud jätku-uuringu vältel jäi latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni silmasisest rõhku langetav toime püsima.

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 eluviisi ja ravisoostumust.

Tuleb meeles pidada, et fikseeritud kombinatsiooni ebapiisava efektiivsuse puhul on uuringute tulemused näidanud, et fikseerimata kombinatsioon, kus timolooli manustatakse kaks korda ööpäevas ja latanoprosti üks kord ööpäevas, võib ikkagi olla tõhus.

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Latanoprost

Latanoprost on isopropüülester, ravimi eelvorm, mis iseenesest on inaktiivne, kuid muutub pärast hüdrolyüsümist silma sarvkestas esteraaside toimel bioloogiliselt aktiivseks latanoprosti happeliseks vormiks. Eelravim imendub hästi läbi sarvkesta ja kogu ravim, mis siseneb silma vesivedelikku, hüdrolyüsitakse sarvkesta läbimisel.

Uuringud inimestel näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus (ligikaudu 15...30 ng/ml) saabub ligikaudu 2 tundi pärast ainult latanoprosti silma manustamist. Latanoprosti paiksel manustamisel ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmisesse segmenti, konjunktiivi ja silmalaugedesse. Ainult tühine osa ravimist jõuab silma tagumisse segmenti.

Latanoprosti plasmakliirens on 0,40 l/h/kg ja jaotusruumala on väike (0,16 l/kg) ning vereplasma poolväärtusaeg on 17 minutit. Paiksel manustamisel silma on latanoprosti süsteemne biosaadavus 45%. Latanoprosti seonduvus vereplasma valkudega on 87%.

Latanoprosti happeline vorm silmas praktiliselt ei metaboliseeru. Peamine metabolism toimub maksas. Plasma poolväärtusaeg inimesel on 17 minutit. Peamised metaboliidid, 1,2-dinor- ja 1,2,3,4-tetranor-metaboliidid, ei ole loomkatsetes bioloogilist aktiivsust näidanud või on avaldunud ainult nõrk bioloogiline aktiivsus. Need väljutatakse peamiselt uriiniga.

### Timolool

Timolooli maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub ligikaudu 1 tund pärast silmatilkade paikset manustamist. Osa manustatud annusest imendub süsteemsesse vereringesse ja ühe tilga paiksel manustamisel kumbagi silma üks kord ööpäevas (300 mikrogrammi ööpäevas) saabub maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (1 ng/ml) 10...20 minuti jooksul. Timolooli poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 6 tundi. Timolooli metaboliseeritakse ulatuslikult maksas. Metaboliidid ja väike kogus metaboliseerumata timolooli erituvad uriiniga.

### Latanoprosti ja timolooli kombinatsioon

Latanoprosti ja timolooli vahel ei ole leitud farmakoloogilisi koostoimeid, ehkki võrreldes latanoprosti monoteerapiaga suurenes 1...4 tundi pärast latanoprosti ja timolooli kombinatsiooni manustamist latanoprosti kontsentratsioon vesivedelikus ligikaudu kaks korda.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikute koostisosade ohutusprofiil silmale ja süsteemselt on hästi teada. Ei silma ega ja süsteemseid kõrvaltoimeid ei täheldatud küülikutel, keda raviti paikset fikseeritud kombinatsiooniga või samal ajal 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 üle ühe korra ööpäevas.

#### Latanoprost

Latanoprost on hästi talutav ja ohutu, süsteemset toksilisust põhjustab annuses, mis on vähemalt 1000 korda suurem kui silma manustatav terapeutiline annus. On näidatud, et intravenoosselt ilma anesteesiata ahvidele manustatud latanoprosti suured annused (ligikaudu 100 korda suuremad kui terapeutiline annus kilogrammi kehamassi kohta) suurendavad hingamissagedust, mis viitab ilmselt lühikese kestusega bronhokonstriksioonile. Loomuuringutes ei ole leitud, et latanoprostil oleks sensibiliseerivaid toimeid.

Küülikutel või ahvidel ei ole toksilisi toimeid silmale täheldatud annuses kuni 100 mikrogrammi silma ööpäevas (terapeutiline annus on ligikaudu 1,5 mikrogrammi silma ööpäevas). Samas on loomkatsetes näidatud, et latanoprost suurendab ahvidel vikerkesta pigmenteerumist.

Pigmenteerumise suurenemise mehhanismiks peetakse melaniini sünteesi suurenemist vikerkesta melanotsüütides, kuid proliferatiivseid muutusi seejuures ei täheldatud. Vikerkesta värvuse muutus võib olla püsiv.

Kroonilise silmatoksilisuse uuringutes on näidatud, et latanoprosti manustamine silma annuses 6 mikrogrammi ööpäevas põhjustab ka silmalaua suurenenud lõhenemist. See toime on pöörduv ja esineb terapeutilise annuse ületamisel. Seda toimet inimestel ei ole täheldatud.

Latanoprostiga läbi viidud pöördmutatsiooni testid bakteritel, geenimutatsioonid hiire lümfoomis ja hiire mikrotoomade testid andsid negatiivseid tulemusi. *In vitro* inimese lümfootsüütides täheldati kromosoomide aberratsioone. Samasuguseid toimeid täheldati looduslikult esineva prostaglandiiniga F<sub>2α</sub> ja see näitab, et tegemist on rühmale omase toimega.

Täiendavad mutageensuse uuringud *in vitro* / *in vivo* plaanivälise DNA sünteesi kohta rottidel olid negatiivsed ja näitavad, et latanoprostil ei ole mutageenset potentsiaali. Kartsinogeensuse uuringud hiirtel ja rottidel olid negatiivsed.

Latanoprostil ei ole loomuuringutes leitud mingeid toimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele. Embrüotoksilisuse uuringus rottidel ei täheldatud latanoprostil intravenoossel manustamisel (annustes 5, 50 ja 250 mikrogrammi/kg ööpäevas) embrüotoksilist toimet. Siiski põhjustas latanoprost küülikutel loote surma annustes 5 mikrogrammi/kg ööpäevas ja rohkem.

Annus 5 mikrogrammi/kg ööpäevas (ligikaudu 100 korda suurem kui kliiniline annus) põhjustas märkimisväärset embrüofetaalset toksilisust, mida iseloomustas hilise resorptsiooni ja abortide esinemissageduse suurenemine ning loodete kaalu vähenemine.

Teratogeenset toimet ei ole täheldatud.

#### Timolool

Timoloolil ei leitud mingeid toimeid isaste ega emaste rottide viljakusele ning teratogeenset toimet ei täheldatud hiirte, rottide ega küülikutega läbi viidud uuringutes.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

## 6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat,  
veevaba dinaatriumfosfaat,  
naatriumkloriid,  
süstevesi,  
naatriumhüdrosiidi või vesinikkloriidhapet kasutatakse pH korrigeerimiseks.

## 6.2 Sobimatus

*In vitro* uuringutes on tiomersaali sisaldavate silmatilkade segamisel preparaadiga Latoxap ilmnenud pretsipitatsiooni. Kui taolisi ravimeid kasutatakse samal ajal preparaadiga Latoxap, peab ravimite manustamise vahel olema vähemalt kümneminutilise intervall.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud  
Pärast esmast avamist: 28 päeva.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata ravim: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.  
Pärast esmast avamist: hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

LDPE pudel (läbipaistev; 5 ml) koos LDPE tilgutiga (läbipaistev) ja HDPE korgiga (valge).

Üks pudel sisaldab 2,5 ml lahust.

Pakendi suurused: 1 x 2,5 ml, 2 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 4 x 2,5 ml, 5 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml, 7 x 2,5 ml, 8 x 2,5 ml, 9 x 2,5 ml, 10 x 2,5 ml ja 12 x 2,5 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

743311

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015**