

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vizilatan Duo 0,05 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen, Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 5 mg Timolol (entsprechend 6,8 mg Timololmaleat).

Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost und 0,15 mg Timolol (entsprechend 0,204 mg Timololmaleat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml Augentropfen, Lösung enthält 25 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (siehe Abschnitt 4.4).

1 ml Augentropfen, Lösung enthält 6,43 mg Phosphate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Klare, farblose wässrige Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 5,5 – 6,5

Osmolalität: 290 mosmol/kg $\pm$ 10%.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vizilatan Duo ist angezeigt bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten) zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension, bei denen topische Betablocker oder Prostaglandinanaloga nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten): die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n).

Falls eine Dosis vergessen wurde, soll die Behandlung wie geplant mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden. Die Dosis von 1 Tropfen täglich in das erkrankte Auge soll nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Latanoprost/Timolol bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Kontaktlinsen sind vor dem Eintropfen herauszunehmen und erst nach 15 Minuten wieder einzusetzen.

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sind diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten anzuwenden.

Durch nasolakrimalen Verschluss oder durch ein 2-minütiges Schließen des Augenlids wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Abnahme systemischer Nebenwirkungen und zu einer Zunahme der lokalen Wirksamkeit führen.

Vizilatan Duo ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsmittel enthält.

4.3 Gegenanzeigen

Vizilatan Duo ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Reaktiven Atemwegserkrankungen, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades ohne Herzschrittmacherkontrolle, manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird auch Vizilatan Duo systemisch resorbiert. Aufgrund der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen beta-adrenergen Blockern. Nach topischer Anwendung am Auge ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen geringer als bei systemischer Verabreichung. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Betablockern kritisch hinterfragt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen erwogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sind auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.

Über kardiale Reaktionen und seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach der Gabe von Timolol berichtet.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen/Erkrankungen (z.B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege

Es wurde über Fälle respiratorischer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmen bei Asthmapatienten, nach Anwendung ophthalmischer Betablocker berichtet.

Vizilatan Duo ist bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Vorsicht anzuwenden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes sollen Betablocker nur mit Vorsicht angewendet werden, da diese die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Beta-Blocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Beta-Blocker

Die Wirkung auf den intraokulären Druck oder die bekannten Effekte einer systemischen Beta-Blockade können potenziert werden, wenn Timolol an Patienten verabreicht wird, die bereits eine Therapie mit systemischen Beta-Blockern erhalten. Die Reaktion dieser Patienten soll engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Beta-Blockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Behandlung mit Betablockern können Patienten, die laut Anamnese auf unterschiedliche Allergene mit Atopie oder schwerer anaphylaktischer Reaktion reagieren, auf eine wiederholte Exposition mit diesen Allergenen stärker reagieren und sprechen möglicherweise auf die üblichen Dosen Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen nicht an.

Choroidale Ablösung

Fälle von Aderhautablösung wurden bei der Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsoperationen berichtet.

Anästhesie im Rahmen von Operationen

Ophthalmologische Betablocker können die Wirkung von systemischen Beta-Agonisten hemmen, z.B. von Adrenalin. Der Anästhesist ist zu informieren, wenn der Patient Timolol erhält.

Begleitmedikation

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe Abschnitt 4.5).

Andere Prostaglandinanaloga

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Veränderung der Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Analog zu den Erfahrungen mit Latanoprost Augentropfen, war bei 16 bis 20 % aller Patienten, die mit Latanoprost/Timolol bis zu einem Jahr behandelt wurden, eine verstärkte Irispigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde überwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d.h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau/grau-braunen Iriden, und wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht.

Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. In klinischen Studien mit Latanoprost über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren wurde bei Patienten mit homogen blauen, grauen, grünen oder braunen Augen nur selten eine verstärkte Iripigmentierung beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Sie wird weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Braunpigmentierung der Iris beobachtet, jedoch ist die Farbveränderung möglicherweise dauerhaft.

Nävi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert.

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die Patienten sollen jedoch regelmäßig untersucht werden. Falls eine verstärkte Pigmentierung der Iris auftritt, kann die Behandlung in Abhängigkeit von der klinischen Situation abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen der Augenfarbe zu informieren. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie (unterschiedliche Färbung der Augen) zur Folge haben.

Veränderung der Augenlider und Wimpern

Eine Dunkelfärbung der Augenlidhaut, die reversibel sein kann, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost berichtet.

Latanoprost kann zu allmählichen Veränderungen von Wimpern und Flaumhaaren im Bereich des behandelten Auges führen: Wimpern und Flaumhaare können länger und dicker werden und ihre Pigmentierung und Anzahl kann sich erhöhen. Außerdem kann es zu fehlgerichtetem Wachstum der Wimpern kommen. Veränderungen der Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Glaukom

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären oder beim chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen. Vizilatan Duo ist daher bei diesen Erkrankungen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht anzuwenden.

Herpes-Keratitis

Latanoprost ist bei Patienten mit anamnestischer Keratitis herpetica mit Vorsicht anzuwenden. Bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit anamnestisch rezidivierender Keratitis herpetica, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga steht, ist die Anwendung zu vermeiden.

Makulaödem

Berichte über Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, während der Behandlung mit Latanoprost betreffen überwiegend aphake Patienten, pseudophake Patienten mit Hinterkapselriss oder Patienten mit bekannter Prädisposition für das Auftreten von Makulaödem. Daher soll Vizilatan Duo bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Doping

Die Anwendung von Vizilatan Duo 0,05 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Hautreaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,18 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 6,43 mg/ml (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Latanoprost/Timolol durchgeführt.

Jedoch liegen Berichte vor über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks bei gleichzeitiger ophthalmischer Gabe von zwei Prostaglandinanaloga. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Es gibt ein Potenzial für additive Effekte, das zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führen kann, wenn ophthalmische Betablocker gemeinsam mit oralen Calciumkanalblockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (inkl. Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin angewendet werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z.B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannte Wirkung einer systemischen Betablockade kann sich verstärken, wenn Latanoprost/Timolol Patienten gegeben wird, die bereits einen oralen Betablocker erhalten. Die Anwendung von zwei oder mehr topischen Betablockern wird daher nicht empfohlen.

Gelegentlich wurden Fälle von Mydriasis berichtet, die durch eine gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) ausgelöst wurden.

Eine hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern potenziert werden.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Betablocker können Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Latanoprost

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Latanoprost bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Timolol

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Bei oraler Einnahme von Betablockern haben epidemiologische Studien keine Missbildungen, jedoch das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung gezeigt. Wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden, konnten bei den Neugeborenen darüber hinaus Symptome einer Betablockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) beobachtet werden. Wenn Vizilatan Duo bis zur Entbindung angewendet wird, ist das Neugeborene während der ersten Lebenstage sorgfältig zu überwachen.

Vizilatan Duo ist daher in der Schwangerschaft nicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling auszulösen. Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und seine Metaboliten können in die Muttermilch übergehen.

Vizilatan Duo ist daher bei stillenden Frauen nicht anzuwenden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben weder für Latanoprost noch für Timolol Hinweise auf Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vizilatan Duo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wie bei allen Augentropfen kann das Eintropfen vorübergehend zu verschwommenen Sehen führen. Patienten dürfen nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Latanoprost betreffen das Auge. Daten aus der Verlängerungsphase von zulassungsrelevanten Studien mit Latanoprost/Timolol Augentropfen zeigen, dass 16 bis 20% der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die von dauerhafter Natur sein kann. In einer 5-jährigen offenen Sicherheitsstudie mit Latanoprost entwickelten 33% der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen am Auge sind im Allgemeinen vorübergehend und treten während der Anwendung auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischen Reaktionen.

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika, wird Timolol in den systemischen Kreislauf resorbiert. Dies kann zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen nach Anwendung topischer Ophthalmika ist geringer als nach systemischer Gabe. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker gesehenen Nebenwirkungen ein.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost/Timolol Augentropfen sind im Folgenden aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Latanoprost/Timolol

Organsystemklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Verstärkte Irispigmentierung	Augenschmerzen, Augenreizung (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl)	Hornhauterkrankungen, Konjunktivitis, Blepharitis, okuläre Hyperämie, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen von Vizilatan Duo wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder in der vorhandenen Literatur berichtet.

Latanoprost

Tabelle 2: Nebenwirkungen mit Latanoprost

Organsystemklassen (MedDRA)	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes-Keratitis
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Augenerkrankungen	Veränderungen der Augenwimpern und Flaumhaare am Augenlid (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung, Zunahme der Anzahl), Keratitis punctata, periorbitales Ödem, Iritis, Uveitis, Makulaödem (einschließlich zystoides Makulaödem), trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme, Hornhauterosionen, Trichiasis, Iriszyste, Photophobie, Vertiefung des Oberlidfalte infolge von Veränderungen im Periorbitalbereich und am Augenlid, Augenlidödeme, lokale Hautreaktionen an den Augenlidern, Pseudopemphigoid der Augenbindehaut*, Dunkelfärbung der Augenlidhaut
Herzerkrankungen	Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (gelegentlich), Erbrechen (gelegentlich)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen im Brustbereich

*Möglicherweise im Zusammenhang mit dem enthaltenen Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid

Timolol

Tabelle 3: Nebenwirkungen mit Timololmaleat (Anwendung am Auge)

Organsystemklasse (MedDRA)	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Ausschlag, Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gedächtnisverlust, Schlaflosigkeit, Depressionen, Albträume, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall, zerebrale Ischämie, Schwindel, vermehrte Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope
Augenerkrankungen	Choroidale Ablösung nach Filtrationsoperation (siehe Abschnitt 4.4), Hornhauterosion, Keratitis, Diplopie, verminderte Sensitivität der Hornhaut, Anzeichen und Symptome von Augenreizung (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss und Rötung), trockene Augen, Ptosis, Blepharitis, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzerkrankungen	Herzstillstand, Herzversagen, AV-Block, dekompensierte Herzinsuffizienz, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmie, Bradykardie, Ödeme, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Kalte Hände und Füße, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung), Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dysgeusie, Dyspepsie, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge, psoriasiformer Ausschlag, Verschlimmerung von Psoriasis, Alopezie
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit
--	---------------------

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten zur Überdosierung von Latanoprost/Timolol am Menschen liegen nicht vor.

Symptome

Symptome einer systemischen Überdosierung mit Timolol sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzstillstand.

Neben Augenreizungen und Bindehauthyperämie sind keine weiteren okulären oder systemischen Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Behandlung

Bei Auftreten von Anzeichen einer Überdosierung soll symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

Falls dieses Arzneimittel unbeabsichtigt verschluckt wurde, könnte folgende Information von Nutzen sein:

Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist. Magenspülung, falls erforderlich. Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5 - 10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Diese Symptome waren leicht bis mittelschwer und klangen ohne Behandlung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion ab.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika; Beta-Adrenozeptorantagonisten, Timolol, Kombinationen, ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Vizilatan Duo enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Komponenten senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Drucksenkung als jede Substanz einzeln verabreicht.

Latanoprost, ein Prostaglandin-F2 α -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben. Latanoprost hat keinen signifikanten Effekt auf die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokuläre Blutzirkulation. Mittels Fluoreszenzangiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affen Augen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen wurde, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszeinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein β 1- und β 2-adrenerger (nicht-selektiver) Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial dämpfende oder membranstabilisierende Eigenwirkung. Timolol senkt den Augeninnendruck, indem es die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel drosselt. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, beruht jedoch wahrscheinlich auf Inhibition einer erhöhten Syntheserate von zyklischem AMP durch endogene β -adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke für Plasmaproteine nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die lokale Durchblutung des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In Studien zur Dosisfindung bewirkten Latanoprost/Timolol Augentropfen deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen Augeninnendrucks verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie angewendet. In zwei kontrollierten doppelblinden klinischen Studien über 6 Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mm Hg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer 2-4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mm Hg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mm Hg bei Latanoprost/Timolol, 2,0 mm Hg bei Latanoprost und 0,6 mm Hg bei Timolol (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung der Studie war nach 6 weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol Augentropfen immer noch anhaltend.

Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass eine Anwendung am Abend den Augeninnendruck effektiver senkt als eine Anwendung am Morgen. Dennoch sollen bei der Entscheidung, ob eine morgendliche oder abendliche Anwendung empfohlen wird, der persönliche Lebensstil des Patienten und seine voraussichtliche Compliance entsprechend berücksichtigt werden.

Es soll beachtet werden, dass Studiendaten zufolge bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung von Latanoprost/Timolol tritt innerhalb von einer Stunde ein und die maximale Wirkung ist nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Resorption

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodrug, das an sich pharmakologisch inaktiv ist. Durch Esterasen in der Cornea zur Säure hydrolysiert wird Latanoprost jedoch biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert.

Verteilung

Klinische Studien beim Menschen belegen, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser (ca. 15 - 30 ng/ml) etwa zwei Stunden nach alleiniger Anwendung von Latanoprost erreicht wird. Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt.

Die Säure von Latanoprost hat eine Plasmaclearance von 0,40 l/h/kg und ein geringes Verteilungsvolumen (0,16 l/kg), was zu einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 17 Minuten führt. Nach topischer Anwendung am Auge beträgt die systemische Bioverfügbarkeit 45%. Die Plasmaproteinbindung der Säure von Latanoprost beträgt 87%.

Biotransformation und Elimination

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen in tierexperimentellen Studien keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden weitestgehend mit dem Urin ausgeschieden.

Timolol

Resorption und Verteilung

Die maximale Konzentration von Timolol im Kammerwasser wird bei topischer Applikation von Augentropfen nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert und die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10 bis 20 Minuten nach topischer Applikation von 1 Tropfen pro Auge einmal täglich (300 µg/Tag) erreicht.

Biotransformation

Die Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt etwa 6 Stunden. Timolol wird weitestgehend in der Leber abgebaut.

Elimination

Die Metaboliten werden zusammen mit restlichem unveränderten Timolol im Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht 1 bis 4 Stunden nach Verabreichung von Latanoprost/Timolol jedoch die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe sind gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von gleichzeitig verabreichter Latanoprost- und Timolol Augentropfenlösung weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet.

Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jedem der Bestandteile zeigten kein Risiko für den Menschen. Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Cornea am Kaninchenauge. Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, hemmte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Bei Ratten wurde nach intravenösen Dosen von bis zu 250 µg/kg/Tag keine Embryotoxizität festgestellt. Dagegen zeigten sich am Kaninchen bei Dosen von 5 µg/kg/Tag (etwa dem 100-fachen der therapeutischen Dosis) und darüber embryotoxische Effekte, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet waren.

Bei Ratten zeigte Timolol keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität, bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
Natriumchlorid
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Dinatriumhydrogenphosphat
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Vizilatan Duo verwendet werden, sind die Augentropfen im Abstand von mindestens fünf Minuten anzuwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch innerhalb von 4 Wochen verwenden.
Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vizilatan Duo ist erhältlich als 2,5 ml klare, farblose wässrige Lösung in einem 5 ml weißen Mehrdosenbehältnis (HDPE) mit Pumpe (PP, HDPE, LDPE) und orangefarbenem Druckzylinder sowie HDPE-Verschlusskappe in einem Umkarton.

Packungsgrößen:

1, 3 oder 4 Flaschen mit 2,5 ml Augentropfen, Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

Im Mitvertrieb

Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165/173
13581 Berlin
Deutschland
E-Mail: kontakt@bausch.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203964.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

12.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig