

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Latanoprost/timolol Pharmathen 0,05 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 50 mikrogramov latanoprostu in 5 mg timolola (v obliki 6,8 mg timololijevega maleata).

Ena kapljica vsebuje približno 1,5 mikrograma latanoprostu in 0,15 mg timolola (v obliki 0,204 mg timololijevega maleata).

Pomožni snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 25 mg makrogolglicerol hidroksistearata 40 (glejte poglavje 4.4).

1 ml raztopine vsebuje 6,54 mg fosfatov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna, vodna raztopina brez vidnih delcev.

pH: 5,5–6,5

Osmolalnost: 290 mOsm/kg \pm 10 %

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen je indicirano za zdravljenje odraslih (vključno s starostniki) za znižanje povišanega intraokularnega tlaka pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja in očesno hipertenzijo, pri katerih zdravljenje s topikalnimi antagonistami adrenergičnih receptorjev beta ali analogi prostaglandina ni zadovoljivo znižalo očesnega tlaka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočeni odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan.

V primeru enega izpuščenega odmerka je treba zdravljenje nadaljevati z naslednjim predvidenim odmerkom. Odmerek ne sme presegati ene kapljice zdravila v obolelo oko (oboleli očesi) na dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kombinacije latanoprostu in timolola pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

Način uporabe

okularna uporaba

Kontaktne leče je treba pred uporabo kapljic za oko odstraniti, po 15 minutah pa se jih lahko ponovno

vstavi.

V primeru, da bolnik uporablja več topikalnih zdravil za oči, mora upoštevati časovni razmik vsaj 5 minut med uporabo posameznih zdravil.

Če bolnik pritisne na nazolakrimalni kanal ali zapre veko za 2 minuti, je sistemska absorpcija zmanjšana. Na ta način lahko dosežemo manjšo pojavnost sistemskih neželenih učinkov ter povečano lokalno delovanje.

Raztopina kapljic za oko zdravila Latanoprost/timolol Pharmathen je sterilna raztopina brez konzervansov.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen je kontraindicirano pri bolnikih:

- z reaktivnimi boleznimi dihal, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi in hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- s sinusno bradikardijo, boleznijo sinusnega vozla, sinuatrialnim blokom, atrioventrikularnim blokom II. ali III. stopnje (ki ni uravnavan s srčnim spodbujevalnikom), močno izraženim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom,
- s preobčutljivostjo na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemske učinki

Podobno kot ostale očesne učinkovine, ki se uporabljajo topikalno, se tudi zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen absorbira v sistemske krvni obtok. Zaradi beta-adrenergične učinkovine, timolola, lahko pride do pojava enakih kardiovaskularnih, pulmonalnih ter drugih neželenih učinkov kot pri uporabi sistemskih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov zdravila po topikalni uporabi na očeh je manjša kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino pectoris in srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kritično oceniti in premisliti o zdravljenju z drugimi učinkovinami. Bolnike s kardiovaskularnimi boleznimi je treba opazovati za morebiten pojav znakov poslabšanja teh bolezni in neželenih učinkov.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom I. stopnje uporabljati previdno.

Po uporabi timolola so poročali o neželenih učinkih v povezavi s srcem ter redko o smrtnih primerih, povezanih s srčnim popuščanjem.

Žilne bolezni

Bolnike s hudimi motnjami/boleznimi periferne cirkulacije (npr. hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je treba zdraviti previdno.

Bolezni dihal

Po uporabi nekaterih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so poročali o respiratornih reakcijah, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo. Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen je treba pri bolnikih z blago ali zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) uporabljati previdno in le, če pričakovana korist odtehta morebitna tveganja.

Hipoglikemija/diabetes

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontani hipoglikemiji, ali pri bolnikih, ki imajo labilno sladkorno bolezen, ker lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi znake hipertiroidizma.

Bolezni roženice

Oftalmični antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhost oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Učinek na intraokularni tlak ali znani učinki sistemske blokade adrenergičnih receptorjev beta se lahko povečajo, če se timolol uporablja pri bolnikih, ki že jemljejo sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Pri teh bolnikih je treba skrbno spremljati odziv na zdravljenje. Uporaba dveh topikalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktične reakcije

Med uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko, pri bolnikih z anamnezo atopije ali hudih anafilaktičnih reakcij na različne alergene, pride do močnejšega odziva na ponavljajoče se izpostavljanje tem alergenom ter do odsotnosti odziva na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo pri zdravljenju anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

V povezavi z uporabo zaviralcev nastajanja prekatne vodke (npr. timolola, acetazolamida) so poročali o odstopu žilnice po filtracijskih operacijah.

Anestezija med kirurškimi posegi

Oftalmični antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo beta-agonistične učinke, npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti obveščen, da bolnik uporablja timolol.

Sočasno uporabljana zdravila

Pri uporabi timolola lahko pride do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Drugi analogi prostaglandina

Sočasna uporaba dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali njegovih derivatov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Spremembe pigmentacije šarenice

Latanoprost lahko postopoma spremeni barvo šarenice, tako da poveča količino rjavega pigmenta v šarenici. Podobno kot pri kapljicah za oko, ki vsebujejo latanoprost, so na osnovi fotografij povečano pigmentacijo šarenice opazili pri 16-20 % vseh bolnikov, ki so se do enega leta zdravili s kombinacijo latanoprost/timolol. Ta učinek so pretežno opazili pri bolnikih z večbarvnimi šarenicami (npr. zeleno-rjavimi, rumeno-rjavimi ali modro/sivo-rjavimi) in je posledica povečane vsebnosti melanina v melanocitih strome šarenice.

Značilno je, da se rjava pigmentacija širi okrog roba zenice koncentrično proti periferiji šarenice obolelega očesa, lahko pa celotna šarenica ali njeni deli postanejo bolj rjavkasti. Pri bolnikih s homogeno barvo oči (modro, sivo, zeleno ali rjavo) so v dveh letih kliničnih preskušanj z latanoprostom tako spremembo opazili le redko.

Sprememba barve šarenice nastopa počasi, lahko je neopazna več mesecev ali let in ni bila povezana s kakršnimikoli simptomi ali patološkimi spremembami.

Po prekinitvi zdravljenja niso opazili nadaljnjega povečanja količine rjavega pigmenta v šarenici, vendar je lahko sprememba barve trajna.

V času zdravljenja niso opazili vpliva na nevuse ali pigmentne pege na šarenici.

Prav tako niso opazili kopičenja pigmenta v trabekulumu ali kjerkoli drugje v sprednjem očesnem prekatu, vendar je potrebno bolnike redno pregledovati in glede na klinično sliko zdravljenje tudi prekiniti, če se pigmentacija šarenice poveča.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolnike seznaniti z možnostjo spremembe barve oči. Zdravljenje enega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo.

Spremembe vek in trepalnic

V povezavi z uporabo latanoprost so poročali o potemnitvi kože na vekah, ki je lahko reverzibilna.

Latanoprost lahko postopoma spremeni trepalnice in dljučice na zdravljenem očesu; med takšnimi spremembami so podaljšanje, zadebelitev, potemnitev ali zvečano število trepalnic ali dljučic ter napačna smer rasti trepalnic. Spremembe trepalnic so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Glavkom

Pri vnetnem glavkomu, neovaskularnem ali kroničnem glavkomu zaprtega zakotja, pri glavkomu odprtega zakotja pri bolnikih s psevdofakijo in pri pigmentnem glavkomu izkušenj z latanoprostom ni. Latanoprost ne učinkuje ali le malo učinkuje na zenico, vendar izkušenj pri akutnih napadih glavkoma zaprtega zakotja ni. Dokler ni na voljo več izkušenj, je potrebno zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen pri teh boleznih uporabljati previdno.

Herpetični keratitis

Pri bolnikih z anamnezo herpetičnega keratitisa je treba latanoprost uporabljati previdno. Uporaba latanoprost se odsvetuje pri bolnikih, ki imajo keratitis povzročen z virusom herpes simpleksa, in pri bolnikih z anamnezo ponavljajočega se herpetičnega keratitisa, specifično povezanega z uporabo analogov prostaglandina.

Makularni edem

Med zdravljenjem z latanoprostom so poročali o makularnem edemu, vključno s cistoidnim makularnim edemom. Ta poročila se nanašajo večinoma na bolnike z afakijo, bolnike s psevdofakijo z rupturo zadnje lečne ovojnice ali bolnike z znanimi dejavniki tveganja za makularni edem. Pri takih bolnikih je treba zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen uporabljati previdno.

Pomožne snovi

Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat 40, ki lahko povzroči kožne reakcije.

Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen vsebuje 6,54 mg fosfatov v enem mililitru raztopine (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Opisani so bili primeri paradoksnega zvišanja intraokularnega tlaka po sočasni oftalmični uporabi dveh analogov prostaglandina. Zato uporaba dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali njegovih derivatov ni priporočljiva.

Sočasna uporaba raztopin kapljic za oko, ki vsebujejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, ter peroralnih zaviralcev kalcijevih kanalčkov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmikov (vključno z amjodaronom), digitalisovih glikozidov, parasimpatikomimetikov ali gvanetidina lahko

povzroči aditiven učinek, ki se kaže kot hipotenzija in/ali izrazita bradikardija.

Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP2D6 (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin) in timolola so poročali o okrepljeni sistemski blokadi adrenergičnih receptorjev beta (npr. zmanjšana srčna frekvenca, depresija).

Učinek na intraokularni tlak ali znani učinki sistemske blokade adrenergičnih receptorjev beta se lahko povečajo, če latanoprost/timolol dobijo bolniki, ki že jemljejo peroralne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta; uporaba dveh ali več topikalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva.

Pri sočasni uporabi oftalmičnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina so občasno poročali o midriazi.

Hipertenzivna reakcija na nenadno ukinitvev klonidina se lahko v času jemanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta okrepi.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko okrepijo hipoglikemični učinek antidiabetičnih zdravil. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Latanoprost

Ni zadostnih podatkov o uporabi latanoprost pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Timolol

Ni zadostnih podatkov o uporabi timolola pri nosečnicah. Timolola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov, pokazale pa so tveganje za intrauterini zastoj v rasti pri peroralni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so, kadar se je antagonist adrenergičnih receptorjev beta uporabljalo do poroda, pri novorojenčkih opazili znake in simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardija, hipotenzija, dihalna stiska in hipoglikemija). Če se zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno spremljati.

Iz teh razlogov se zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bi bile v materinem mleku prisotne tolikšne količine, da bi pri dojenčku povzročile klinične simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Latanoprost in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko.

Iz teh razlogov se zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V študijah na živalih latanoprost in timolol nista imela vpliva na plodnost samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Tako kot pri drugih zdravilih za oči, lahko po vkapanju kapljice v oko pride do prehodne zameglitve vida. Dokler le-ta ne mine, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov latanoprostu je povezana z očmi. Po podatkih podaljšane faze ključnih preskušanj kombinacije latanoprost/timolol se je povečana pigmentacija šarenice, ki je lahko trajna, pojavila pri 16-20 % bolnikov. V odprti 5-letni študiji varnosti latanoprostu se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Drugi neželeni učinki na očeh so praviloma prehodni in se pojavijo neposredno po uporabi odmerka. Večina najresnejših neželenih učinkov timolola pa je sistemskih; med njimi so bradikardija, aritmija, kongestivno srčno popuščanje, bronhospazem in alergijske reakcije.

Kot druga topikalno uporabljena oftalmična zdravila se tudi timolol absorbira v sistemski krvni obtok. To lahko povzroči neželene učinke, podobne tistim, ki jih opazimo pri uporabi sistemskih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po topikalni uporabi na očeh je manjša kot pri sistemski uporabi. Našteti neželeni učinki vključujejo tiste, ki so jih opazili pri oftalmičnih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta.

Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih z latanoprostom/timololom, so navedeni spodaj.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih s kombinacijo latanoprost/timolol

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni
Bolezni živčevja			glavobol
Očesne bolezni	hiperpigmentacija šarenice	bolečina v očeh, draženje očesa (vključno z zbadanjem, pekočim občutkom, srbenjem, občutkom tujka v očesu)	bolezni roženice, konjunktivitis, blefaritis, hiperemija očesa, zamegljen vid, močnejše solzenje
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, pruritus

V kliničnih študijah, spontanah poročilih oz. razpoložljivi literaturi so poročali o dodatnih neželenih učinkih, specifičnih za uporabo posamezne učinkovine zdravila Latanoprost/timolol Pharmathen.

Za latanoprost so to:

Preglednica neželenih učinkov 2: latanoprost

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	herpetični keratitis
Bolezni živčevja	omotica

Očesne bolezni	spremenbe trepalnic in dlačic na vekci (podaljšanje, zadebelitev, močnejše obarvanje in povečanje števila), točkasti keratitis, periorbitalni edem, iritis, uveitis, makularni edem, vključno s cistoidnim makularnim edemom, suho oko, keratitis, edem roženice, erozija roženice, trihiza, cista šarenice, fotofobija, periorbitalne spremembe in spremembe veke, ki povzročijo poglobitev sulkusa očesne veke, edem očesne veke, lokalizirana kožna reakcija na očesnih vekah, psevdopemfigoid očesne veznice ⁺ , potemnitev kože na vekah
Srčne bolezni	angina pectoris, nestabilna angina pectoris, palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	astma, poslabšanje astme, dispneja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina v prsnem košu

⁺ Je lahko povezan s konzervansom benzalkonijevim kloridom, ki je prisoten v raztopini nekaterih kapljic za oči, ki vsebujejo latanoprost.

Za timolol so to:

Preglednica neželenih učinkov 3: timololijev maleat (okularna uporaba)

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	sistemske alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, pruritusom
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija
Psihiatrične motnje	izguba spomina, nespečnost, depresija, nočne more, halucinacije
Bolezni živčevja	možganska kap, cerebralna ishemija, omotica, poslabšanje znakov in simptomov miastenije gravis, parestezije, glavobol, sinkopa
Očesne bolezni	odstop žilnice po filtracijskih operacijah (glejte poglavje 4.4), erozije roženice, keratitis, diplopija, zmanjšana občutljivost roženice, znaki in simptomi draženja očesa (npr. pekoč občutek, zbadanje, srbenje, soljenje in rdečina), suhe oči, ptoza, blefaritis, zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus
Srčne bolezni	zastoj srca, srčno popuščanje, atrioventrikularni blok, kongestivno srčno popuščanje, bolečina v prsnem košu, aritmija, bradikardija, edem, palpitacije
Žilne bolezni	hladne dlani in stopala, hipotenzija, Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem (pretežno pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo), kašelj, dispneja
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bruhanje, diareja, suha usta, disgevizija, dispepsija, navzea

Bolezni kože in podkožja	kožni izpuščaj, psoriaziformen izpuščaj, poslabšanje psoriaze, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija
Motnje reprodukcije in dojk	spolna disfunkcija, zmanjšanje libida
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost

Zelo redko so poročali o primerih kalcifikacije roženice pri nekaterih bolnikih, ki so imeli hudo poškodovano roženico in so uporabljali kapljice za oko, ki so vsebovale fosfate.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju kombinacije latanoprost/timolol pri človeku.

Simptomi

Sistemske simptome prevelikega odmerjanja timolola so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem ter zastoj srca.

Poleg dražečega občutka v očeh in hiperemije veznice niso znani nobeni drugi očesni ali sistemski neželeni učinki v primeru prevelikega odmerjanja latanoprost.

Zdravljenje

V primeru, da se pojavijo tovrstni simptomi, mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno.

V primeru peroralnega zaužitja so lahko koristne naslednje informacije:

Študije so pokazale, da timolol težko odstranimo z dializo. Po potrebi je smiselno izpiranje želodca. Latanoprost se v veliki meri presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra. Intravenska infuzija odmerka 3 mikrogrami/kg pri zdravih prostovoljcih ni povzročila nobenih simptomov, medtem ko je odmerek 5,5-10 mikrogramov/kg povzročil navzeo, bolečine v trebuhu, omotico, utrujenost, vročinske oblike ter znojenje. Tovrstni učinki so bili blagi do zmerni in so izzveneli brez zdravljenja v 4 urah po prenehanju dajanja infuzije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni; antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; timolol, kombinacije; oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen vsebuje dve učinkovini: latanoprost ter timolol v obliki timololijevega maleata. Ti dve učinkovini znižujeta povišan intraokularni tlak z različnima mehanizmoma delovanja. Kombiniran učinek povzroči dodatno znižanje očesnega tlaka v primerjavi z obema učinkovinama, danima posamično.

Učinkovina latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je selektivni agonist prostanoidnega receptorja FP, ki s povečanjem odtekanja prekatne vodke zniža intraokularni tlak. Glavni mehanizem delovanja latanoprosta je povečano odtekanje prekatne vodke po uveoskleralni poti. Poročali pa so tudi o znižanju upora pri odtekanju prekatne vodke skozi trabekulum pri človeku in posledično povečano zmožnostjo odtekanja. Latanoprost nima pomembnega učinka na nastajanje prekatne vodke, hemato-okularno bariero ali prekrvavitev znotraj očesa. S fluoresceinsko angiografijo so ugotovili, da kronično zdravljenje z latanoprostom pri opicah po ekstrakapsularni ekstrakciji leče ni vplivalo na retinalne žile. Med kratkotrajnim zdravljenjem pri ljudeh latanoprost ni povzročil prehajanja fluoresceina v zadnji očesni prekat pri bolnikih s psevdofakijo.

Učinkovina timolol je (neselektivni) antagonist adrenergičnih receptorjev β_1 ter β_2 , ki nima pomembnega intrinzičnega simpatikomimetičnega učinka, direktnega zaviralnega delovanja na srčno mišico ali učinka na stabilizacijo membran. Timolol zniža intraokularni tlak tako, da zmanjša nastajanje prekatne vodke v ciliarnem epiteliju.

Natančen mehanizem delovanja sicer ni povsem jasen, mogoče pa je, da zavira povečano sintezo cikličnega AMP-ja, ki jo sproži endogena beta-adrenergična stimulacija. Do sedaj ni bilo ugotovljeno, da bi timolol pomembno vplival na prepustnost hemato-okularne bariere za plazemske proteine. Pri poskusih na kuncih timolol tudi po dolgotrajnem zdravljenju ni vplival na regionalni krvni obtok v očesu.

Farmakodinamični učinki

Klinična učinkovitost in varnost

Pri študijah za določanje ustreznega odmerka so ugotovili, da kapljice za oči z latanoprostom/timololom pomembno bolj znižajo povprečni dnevni intraokularni tlak v primerjavi z monoterapijo z latanoprostom ali timololom enkrat na dan.

V dveh dobro nadzorovanih, dvojno slepih šestmesečnih kliničnih študijah so preučevali znižanje intraokularnega tlaka pri uporabi kombinacije latanoprost/timolol v primerjavi z znižanjem pri monoterapiji z latanoprostom ali timololom pri bolnikih z intraokularnim tlakom najmanj 25 mmHg. Po začetnem 2- do 4-tedenskem zdravljenju s timololom (povprečno znižanje intraokularnega tlaka od začetka preskušanja je bilo 5 mmHg) so po 6 mesecih zdravljenja opazili dodatno znižanje povprečnega dnevnega intraokularnega tlaka za 3,1 mmHg pri latanoprostu/timololu, 2,0 mmHg pri latanoprostu in 0,6 mmHg pri timololu (uporabljenem dvakrat na dan). Pri uporabi kombinacije latanoprost/timolol se je učinek na znižanje intraokularnega tlaka ohranil tudi v 6-mesečnem odprtem podaljšanju teh študij.

Obstoječi podatki kažejo, da lahko uporaba zvečer intraokularni tlak zniža učinkoviteje kot uporaba zjutraj. Vendar je treba pri razmisleku o tem, ali svetovati uporabo zjutraj ali zvečer, ustrezno upoštevati bolnikov življenjski slog in verjetnost upoštevanja navodil.

Pomembno je vedeti, da je po izsledkih študij, v primerih, ko fiksna kombinacija latanoprost/timolol ni dovolj učinkovita, lahko še vedno učinkovita uporaba zdravila, ki vsebuje samo timolol, dvakrat na dan, skupaj z zdravilom, ki vsebuje samo latanoprost, enkrat na dan.

Kombinacija latanoprosta/timolola začne delovati že v prvi uri, največji učinek zdravila pa je dosežen po šestih do osmih urah. Po večkratni uporabi je bilo zadovoljivo znižanje intraokularnega tlaka prisotno tudi do 24 ur po odmerku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Latanoprost

Absorpcija

Latanoprost je ester izopropanola in je predzdravilo, ki postane biološko aktivno v roženici po hidrolizi z esterazami do kisline latanoprosta. Predzdravilo se dobro absorbira skozi roženico, vsa količina učinkovine, ki preide v prekatno vodko, pa se pri prehodu skozi roženico hidrolizira.

Porazdelitev

Študije pri ljudeh so pokazale, da je največja koncentracija v prekatni vodki (približno 15-30 ng/ml) dosežena približno 2 uri po topikalni uporabi kapljic, ki vsebujejo samo latanoprost. Pri opicah se latanoprost po topikalni uporabi kapljic prvenstveno porazdeli v sprednji očesni segment, veznico in veke.

Kislina latanoprosta ima plazemski očistek 0,40 l/h/kg ter majhen volumen porazdelitve 0,16 l/kg, zaradi katerega je razpolovni čas v plazmi kratek in znaša 17 minut. Po topikalnem dajanju v oko je biološka uporabnost kisline latanoprosta 45 %. Kislina latanoprosta se v 87 % veže na plazemske proteine.

Biotransformacija in izločanje

Presnova kisline latanoprosta v očeh praktično ne poteka, večinoma se presnavlja v jetrih. Glavna presnovka 1,2-dinor- ter 1,2,3,4-tetranor-latanoprost v študijah na živalih nista imela biološke aktivnosti, oziroma je bila le-ta šibka, in se večinoma izločata z urinom.

Timolol

Absorpcija in porazdelitev

Največja koncentracija timolola v prekatni vodki je dosežena približno 1 uro po topikalni uporabi kapljic za oko. Del odmerka se absorbira v sistemski krvni obtok in največja koncentracija v plazmi 1 ng/ml je dosežena 10-20 minut po vkapanju ene kapljice za oko v vsako oko enkrat na dan (300 mikrogramov/dan).

Biotransformacija

Razpolovni čas timolola v plazmi je približno 6 ur. Timolol se v zelo veliki meri presnavlja v jetrih.

Izločanje

Presnovki se skupaj z nekaj nespremenjenega timolola izločajo v urin.

Latanoprost/timolol

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetičnih interakcij med latanoprostom in timololom niso opazili, čeprav je bila po uporabi latanoprosta/timolola v primerjavi z monoterapijo, po preteku 1-4 ur, koncentracija kisline latanoprosta v prekatni vodki približno dvakrat večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesni in sistemski varnostni profil posameznih učinkovin je dobro raziskan. Pri kuncih, ki so jih topikalno zdravili s fiksno kombinacijo latanoprosta in timolola ali s hkratno posamično uporabo očesnih raztopin latanoprosta in timolola, niso opazili nobenih neželenih očesnih ali sistemskih učinkov.

Študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti ter kancerogenega potenciala s posameznima učinkovinama niso pokazale posebnega tveganja za ljudi. Latanoprost ni vplival na celjenje roženice pri kuncih, medtem ko je timolol v očeh kuncev in opic ta proces zaviral, kadar se je uporabljal pogosteje kot enkrat na dan.

Pri podganah niso odkrili nobenega učinka latanoprosta na plodnost samcev ali samic, prav tako pri podganah in kuncih niso zasledili teratogenega potenciala. Po intravenskih odmerkih do

250 mikrogramov/kg/dan pri podganah niso ugotovili embriotoksičnosti. Pri kuncih, ki so latanoprost dobivali intravensko v odmerku 5 mikrogramov/kg/dan (približno 100-kratni klinični odmerek) in več, pa je latanoprost povzročil embriofetalno toksičnost, za katero je bila značilna večja incidenca resorpcij zarodkov v pozni gravidnosti in abortusov ter manjša masa ploda.

Timolol ni kazal vpliva na plodnost samcev in samic pri podganah, niti ni imel teratogenega delovanja pri miših, podganah in kuncih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogolglicerol hidrosistearat 40
natrijev klorid
dinatrijev edetat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat
klorovodikova kislina ali/in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Študije *in vitro* so pokazale, da ob mešanju kapljic za oko, ki vsebujejo tiomersal, in kapljic za oko, ki vsebujejo latanoprost, pride do precipitacije. Če taka zdravila uporabljamo sočasno z zdravilom Latanoprost/timolol Pharmathen, je treba kapljice v oko vkapati z vsaj petminutnim razmakom.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke (kapalnega vsebnika): 4 tedne. Ni posebnih navodil za shranjevanje.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Latanoprost/timolol Pharmathen je na voljo v količini 2,5 mililitra bistre, brezbarvne, vodne raztopine, v kartonski škatli, ki vsebuje bel večodmerni kapalni vsebnik (iz HDPE; plastenka) volumna 5 ml, z odmerno črpalko (iz PP, HDPE, LDPE) in zelenim ali oranžnim delom za odmerjanje na pritisk, ter zaporko (iz HDPE).

Velikosti pakiranja: 1 ali 3 plastenke z 2,5 ml raztopine

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion street
153 51 Pallini, Attiki
Grčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02723/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2.7.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.3.2020