

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AKISTAN DUO

50 mikrogramov/ml + 5 mg/ml, očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu a 6,8 mg timolólium-hydrogen-maleátu (čo zodpovedá 5 mg timololu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Benzalkónium-chlorid 200 mikrogramov/ml

dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného 7,23 mg/ml

dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného 7,29 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia.

Roztok je sterilná, číra bezfarebná kvapalina bez viditeľných častíc.

pH: 5,5 – 6,5

Osmolalita: ~300mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

AKISTAN DUO je indikovaný u dospelých (vrátane starších pacientov) na zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou s nedostatočnou odpoveďou na liečbu lokálnymi betablokátormi alebo analógmi prostaglandínov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších pacientov)

Odporúčaná dávka AKISTANU DUO je jedna kvapka do postihnutého oka/očí jedenkrát denne.

Ak je jedna dávka vynechaná, liečba má pokračovať ďalšou plánovanou dávkou. Dávkovanie nemá prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka/očí jedenkrát denne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich neboli stanovené.

Spôsob podávania

Kontaktné šošovky sa majú pred podaním očnej roztokovej instilácie vybrať a môžu sa opätovne vložiť 15 minút po podaní (pozri časť 4.4).

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, časový odstup medzi liekmi má byť aspoň 5 minút.

Keď je použitá nazolakrimálna oklúzia alebo privretie očných viečok počas 2 minút, systémová absorpcia je znížená. To môže spôsobiť zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity.

4.3 Kontraindikácie

AKISTAN DUO je kontraindikovaný u pacientov s týmito stavmi:

- reaktívne ochorenia dýchacích ciest vrátane astmy bronchiale alebo astmy bronchiale v anamnéze, závažný stupeň chronickej obštrukčnej choroby pľúc
- sínusová bradykardia, syndróm chorého sínú, sinoatriálna blokáda, AV blokáda II. alebo III. stupňa nekontrolovaná kardiostimulátorom, zjavné srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok
- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

AKISTAN DUO sa, tak ako iné lokálne podávané očné lieky, môže absorbovať do krvného obehu. Vzhľadom na to, že obsahuje betaadrenergnú zložku timolol, môže sa objaviť rovnaký typ kardiovaskulárnych, pľúcnych a iných nežiaducich reakcií, aké sa vyskytujú pri systémovo podaných betablokátormi. Incidencia systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižšia ako pri systémovom podaní. Pre zníženie systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov s chorobami srdca (napríklad ischemická choroba srdca, Prinzmetalova angina pectoris a srdcové zlyhávanie) a s hypotenziou sa musí liečba betablokátormi kriticky zhodnotiť a má sa uvážiť liečba inými liečivami. Pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami musia byť sledovaní na prejavy zhoršenia týchto ochorení a na nežiaduce reakcie.

Vzhľadom na negatívny účinok na prevodový čas sa majú betablokátory podávať len s opatnosťou pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa.

Po podaní timololu boli hlásené srdcové reakcie a zriedkavo úmrtie v spojitosti so srdcovým zlyhaním.

Poruchy ciev

Pacienti so závažnou poruchou/chorobami periférneho obehu (t.j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť s opatnosťou.

Poruchy dýchacej sústavy

Po podaní niektorých očných betablokátorov boli hlásené respiračné reakcie, vrátane úmrtia kvôli bronchospazmu u pacientov s astmou.

AKISTAN DUO sa má používať s opatnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), a to iba v prípade, že potenciálny prínos liečby preváži potenciálne riziko.

Hypoglykémia/diabetes

Betablokátory sa majú podávať s opatnosťou pacientom so sklonom ku spontánnym hypoglykémiam alebo pacientom s labilným inzulín-dependentným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Betablokátory môžu tiež maskovať príznaky hypertyreózy.

Korneálne poruchy

Oftalmologické betablokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochorením rohovky sa majú liečiť s opatrnosťou.

Ostatné betablokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známy systémový betablokátorový účinok sa môže potencovať vtedy, ak sa timolol podáva pacientom, ktorí sú už liečení perorálne podávanými betablokátormi. Odpoveď týchto pacientov na liečbu sa musí starostlivo sledovať. Použitie dvoch lokálne podávaných betablokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Počas užívania betablokátorov pacienti s atopiou v anamnéze alebo závažnými anafylaktickými reakciami na rôzne alergény v anamnéze môžu vo väčšej miere reagovať na opakovanú expozíciu týmto alergénom a nemusia odpovedať na bežné dávky adrenalínu používané v liečbe anafylaktických reakcií.

Odlúčenie chorioidey

V súvislosti s podávaním očných roztokových instilácií znižujúcich očný tlak (napr. timolol, acetazolamid) sa popísalo odlúčenie chorioidey po filtračných procesoch.

Chirurgická anestéza

Očné betablokátory môžu blokovat' systémové beta agonistické účinky, napríklad adrenalínu. Anestéziológ má byť informovaný ak pacient užíva timolol.

Súbežne prebiehajúca liečba

Timolol môže mať interakcie s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Ostatné analógy prostaglandínov

Neodporúča sa súčasné používanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo derivátov prostaglandínov (pozri časť 4.5).

Zmeny pigmentácie dúhovky

Latanoprost môže postupne meniť farbu očí zvyšovaním množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Podobne ako u očnej roztokovej instilácie latanoprostu sa zvýšená pigmentácia dúhovky pozorovala u 16 – 20 % pacientov liečených kombináciou latanoprost a timolol počas jedného roka (na základe fotografií). Tento účinok bol pozorovaný v jednom oku alebo oboch očiach, predovšetkým u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky, napríklad zelenohnedou, žltohnedou alebo modro/šedivohnedou a to v dôsledku zvýšeného obsahu melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky. V postihnutých očiach sa typicky šíri hnedá pigmentácia okolo pupíl koncentricky smerom k periférii, a viac hnedou sa môže stať celá dúhovka alebo jej časť. V klinických štúdiách počas dvojročného sledovania liečby latanoprostom sa farebné zmeny u pacientov s rovnomerne modrými, šedými, zelenými alebo hnedými očami pozorovali len zriedka.

Zmeny vo farbe dúhovky sa objavujú pomaly, nemusia byť viditeľné niekoľko mesiacov alebo rokov a nie sú spojené so žiadnymi inými príznakmi alebo patologickými zmenami.

Po prerušení liečby sa nepozoroval ďalší nárast hnej pigmentácie dúhovky, ale výsledná farebná zmena môže byť trvalá.

Liečbou neboli ovplyvnené ani pehy, ani névy na dúhovke.

V klinických štúdiách nebolo pozorované hromadenie pigmentu v trabekulárnej sieťovine, ani nikde inde v prednej komore, pacientov je však nutné pravidelne kontrolovať a v závislosti od klinickej situácie je možné pri zvýšení pigmentácie dúhovky liečbu prerušiť.

Pred začiatkom liečby je potrebné informovať pacienta o možnej zmene farby oka.
U pacientov užívajúcich jednostrannú liečbu môže dôjsť ku vzniku trvalej heterochromie.

Zmeny očných viečok a mihalníc

V súvislosti s používaním latanoprostu bolo hlásené stmavnutie kože očných viečok, ktoré môže byť reverzibilné.

Latanoprost môže postupne meniť mihalnice a ochlpenie liečeného oka; medzi tieto zmeny patrí predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia a počet rias alebo chlpkov a nesprávny smer rastu mihalníc. Zmeny mihalníc sú reverzibilné po ukončení liečby.

Glaukóm

Nie sú žiadne zdokumentované skúsenosti s latanoprostom v liečbe zápalového, neovaskulárneho alebo chronického glaukómu s uzavretým uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a u pigmentového glaukómu. Latanoprost nemá žiadny alebo má len malý účinok na zrenicu, avšak nie sú žiadne zdokumentované skúsenosti pri akútnych záchvatoch glaukómu s uzavretým uhlom. Preto sa odporúča používať AKISTAN DUO v týchto situáciách s opatnosťou, kým sa neziskajú ďalšie skúsenosti.

Herpetická keratitída

Latanoprost sa má používať s opatnosťou u pacientov s herpetickou keratitídou v anamnéze a treba sa mu vyhýbať v prípadoch aktívnej herpes simplex keratitídy a u pacientov s rekurentnou herpetickou keratitídou v anamnéze, obzvlášť spojenej s analógmi prostaglandínov.

Makulárny edém

Počas liečby latanoprostom bol popísaný makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému. Tieto hlásenia sa väčšinou objavili u afakických pacientov, u pseudofakických pacientov s roztrhnutím zadnej šošovkovej kapsuly alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre vznik makulárneho edému. U týchto pacientov sa má AKISTAN DUO používať s opatnosťou.

Konzervačná látka

AKISTAN DUO obsahuje benzalkóniumchlorid, ktorý sa bežne používa ako konzervačná látka v oftalmologických liekoch. Zistilo sa, že benzalkóniumchlorid spôsobuje bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceróznú keratopatiu, môže dráždiť oko a je známe, že vyvoláva farebné zmeny mäkkých kontaktných šošoviek. Pacienti so suchým okom často alebo dlhodobo užívajúci AKISTAN DUO alebo s ochoreniami, pri ktorých je rohovka poškodená, vyžadujú dôkladné monitorovanie.

Kontaktné šošovky

Mäkké kontaktné šošovky môžu reagovať s benzalkónium-chloridom a môže sa zmeniť farba kontaktných šošoviek. Pred použitím AKISTAN DUO je nutné vybrať kontaktné šošovky a naspäť ich vložiť po 15 minútach (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s AKISTAN DUO.

Po súbežnom očnom podaní dvoch analógov prostaglandínov boli hlásené prípady paradoxného zvýšenia vnútroočného tlaku. Preto sa neodporúča používanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo prostaglandínových derivátov.

Existuje potenciálne riziko aditívneho účinku spočívajúce v systémovej hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii, ak sa očné kvapky s betablokátorom podávajú spolu s perorálnymi (systémovými) blokátormi kalciového kanála, betablokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), srdcovými (digitalisovými) glykozidmi, parasimpatikomimetikami, guanetidínom.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom sa zaznamenala potenciovaná systémová betablokáda (napr. zníženie srdcovej frekvencie, depresia).

Ak sa AKISTAN DUO podáva pacientom, ktorí už užívajú perorálne betablokátory, môže sa potencovať účinok na vnútroočný tlak alebo známe systémové účinky inhibície beta-adrenergických receptorov a preto sa používanie dvoch alebo viacerých lokálnych betablokátorov neodporúča.

Po súčasnom podávaní timololu s adrenalínom sa príležitostne hlásila mydriáza.

Hypertenzná reakcia na náhle vynechanie klonidínu môže byť potencovaná súbežným užívaním betablokátorov.

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemizujúci účinok antidiabetík. Betablokátory môžu maskovať príznaky a prejavy hypoglykémie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Latanoprost

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o používaní latanoprostu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Timolol

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o používaní latanoprostu u gravidných žien. Timolol sa nemá používať počas tehotenstva ak to nie je nevyhnutné. Opatrenie pre obmedzenie systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie so systémovým použitím betablokátorov nepreukázali malformačný účinok, avšak preukázali riziko spomalenia vnútro maternicového rastu. Navyše sa pozorovali prejavy a príznaky beta-blokády (napr. bradykardia, hypotenzia, dychová tieseň a hypoglykémia) u novorodencov, keď sa betablokátory podávali matkám až do doby pôrodu. Ak sa AKISTAN DUO podáva až do doby pôrodu, musí sa novorodenec v prvých dňoch života starostlivo sledovať.

Preto sa AKISTAN DUO počas tehotenstva nemá používať (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Avšak pri terapeutických dávkach timololu v očnej instilácii je nepravdepodobné, že by bolo v materskom mlieku také množstvo liečivej látky, aby vyvolalo klinické prejavy systémovej betablokády u dojčeného dieťaťa. Opatrenie pre obmedzenie systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka. AKISTAN DUO sa preto nemá počas dojčenia používať.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že latanoprost ani timolol nemajú žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AKISTAN DUO má malý vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje. Podobne ako iné očné roztokové instilácie môže prechodne viesť k rozmazanému videniu. Pacienti nesmú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ sa toto neupraví.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiaducich reakcií u latanoprostu sa vzťahuje k oku. Na základe údajov z predĺžených fáz pivotných klinických skúšaní s latanoprostom v kombinácii s timololom, sa u 16-20 % zo všetkých pacientov objavuje zvýšená pigmentácia dúhovky, ktorá môže byť trvalá. V otvorenej päťročnej štúdiu bezpečnosti s latanoprostom sa u 33 % pacientov objavila pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.4). Iné očné nežiaduce reakcie sú zvyčajne prechodné a objavujú sa krátko po aplikácii dávky. U timololu sú najzávažnejšie nežiaduce reakcie systémové, vrátane bradykardie, arytmie, mestnajúceho srdcového zlyhania, bronchospazmu a alergických reakcií.

Rovnako ako ostatné lokálne aplikované látky používané v oftalmológii, aj timolol sa absorbuje do systémového obehu. Preto môže pôsobiť podobné nežiaduce reakcie aké boli zaznamenané u systémových betablokátorov. Incidencia systémových nežiaducich reakcií v súvislosti s lokálnym očným podaním je nižšia ako pri systémovom podaní. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované u skupiny očných betablokátorov.

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s kombinovanou liečbou latanoprostom a timololom

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pozorované v skúšaníach s kombináciou latanoprost a timolol

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100)
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy
Poruchy oka	hyperpigmentácia dúhovky	bolesť oka, podráždenie oka (vrátane bodania, pálenia, svrbenia, pocitu cudzieho telesa v oku)	korneálne poruchy, konjunktivitída, blefaritída, hyperémia oka, rozmazané videnie, zvýšené slzenie
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka, pruritus

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pre jednotlivé zložky AKISTANU DUO v klinických skúšaníach, v spontánných hláseniach alebo dostupné z literatúry.

Pre latanoprost to sú:

Tabuľka 2 s nežiaducimi reakciami: Latanoprost

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	herpetická keratitída
Poruchy nervového systému	závrat
Poruchy oka	zmeny mihalníc a chĺpkov očného viečka (predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia, nárast ich počtu); keratitis punctata; periorbitálny opuch; iritída; uveitída; makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému); suché oko; keratitída; korneálny edém; korneálna erózia, trichiáza; cysta na dúhovke; fotofóbia; zmeny okolia oka a viečka, ktoré majú za následok prehĺbenie záhybu očného viečka; opuch očného viečka; lokalizovaná kožná reakcia na očných viečkach; pseudopemfigoid očnej spojivky ⁺ ; stmavnutie kože viečka;
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angina pectoris; nestabilná angina pectoris; palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	astma; exacerbácia astmy; dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, vracanie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia; artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť na hrudníku

⁺ Môže potenciálne súvisieť s konzervačnou látkou benzalkónium-chloridom

Pre timolol to sú:

Tabuľka 3 s nežiaducimi reakciami: Timololmaleát (očná instilácia)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Poruchy imunitného systému	systémové alergické reakcie zahŕňajúce anafylaktickú reakciu, angioedém, žihľavku, lokalizovanú a generalizovanú vyrážku, pruritus
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia
Psychické poruchy	strata pamäti, insomnia, depresia, nočné mory, halucinácie
Poruchy nervového systému	cievna mozgová príhoda, cerebrálna ischémia, závrat, zvýšený výskyt známok a príznakov ochorenia myasthenia gravis, parestézia, bolesť hlavy, synkopa
Poruchy oka	odlúčenie chorioidey po filtračnom výkone (pozri časť 4.4), korneálna erózia, keratitída, diplopia, znížená citlivosť rohovky, známky a príznaky podráždenia očí (napr. pálenie, bodanie, svrbenie, slzenie a začervenanie), suché oči, ptóza, blefaritída, rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zástava srdca, srdcové zlyhanie, atrioventrikulárna blokáda, mestnajúce srdcové zlyhanie, bolesť na hrudi, arytmia, bradykardia, edém, palpitácie
Poruchy ciev	studené ruky a nohy, hypotenzia, Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s prítomným bronchospastickým ochorením), kašeľ, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, sucho v ústach, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kožná vyrážka, psoriáziformná vyrážka, exacerbácia psoriázy, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	sexuálna dysfunkcia, znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, únava

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne údaje súvisiace s predávkovaním očnou roztokovou instiláciou latanoprost/timolol u ľudí.

Príznaky:

Príznaky systémového predávkovania timololom sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a zastavenie srdca.

Pri predávkovaní latanoprostom nie sú známe žiadne iné očné alebo systémové vedľajšie účinky okrem očného podráždenia a hyperémie spojivky.

Liečba:

Ak sa objavia príznaky z predávkovania, liečba má byť symptomatická a podporná.

Pri náhodnom perorálnom požití latanoprostu môžu byť užitočné nasledovné informácie:

Štúdie ukázali, že timolol sa nedá ľahko odstrániť dialýzou.

Výplach žalúdka, ak je potrebný.

Latanoprost sa významne metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózne podanie zdravým dobrovoľníkom v dávke 3 mikrogramov/kg nevyvolalo žiadne príznaky, ale dávka 5,5 - 10 mikrogramov/kg spôsobila nevoľnosť, bolesti brucha, závraty, únavu, návaly horúčavy a potenie. Tieto príznaky boli z hľadiska závažnosti mierne až stredne závažné a vymizli bez liečby do 4 hodín po ukončení infúzie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká, antiglaukomiká a miotiká, betablokátory; timolol, kombinácie,
ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku:

AKISTAN DUO obsahuje dve liečivá: latanoprost a timolólium-hydrogen-maleát. Tieto dve liečivá znižujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) rozličnými mechanizmami účinku a kombinovaný účinok spôsobuje aditívnu redukciu VOT v porovnaní s podaním každého liečiva oddelene.

Latanoprost - analóg prostaglandínu $F_{2\alpha}$ je selektívny agonista prostanoidového FP receptora, ktorý znižuje VOT zvýšením odtoku komorového moku. Mechanizmus účinku je hlavne zvýšenie uveosklerálneho odtoku. Navyše bol u človeka opísaný aj zvýšený trabekulárny odtok (zníženie trabekulárneho odtokového odporu).

Latanoprost nemá žiadny významnejší vplyv na produkciu komorového moku, hemato-okulárnu bariéru alebo intraokulárny obeh krvi.

Dlhodobé podávanie latanoprostu do očí opiciam po extrakapsulárnej extrakcii šošovky nemalo žiadny vplyv na retinálne cievy, ako bolo opísané z vyšetrení fluorescenčnou angiografiou.

Latanoprost nevyvoláva únik fluoresceínu do zadného segmentu pseudofakických očí u ľudí počas krátkodobej liečby.

Timolol je beta-1- a beta-2-(neselektívny) blokátor adrenergných receptorov, ktorý nemá významnejšiu vnútornú sympatomimetickú aktivitu, priamy kardiodepresívny alebo lokálny membrány stabilizujúci účinok. Timolol znižuje vnútroočný tlak znížením tvorby tekutiny v ciliárnej výstelke.

Presný mechanizmus účinku nie je úplne stanovený, ale pravdepodobne ide o inhibíciu zvýšenej syntézy cyklického AMP, spôsobenú endogénnou beta-adrenergnou stimuláciou. Timolol výraznejšie neovplyvňuje priepustnosť hemato-okulárnej bariéry pre plazmatické proteíny. U králikov nemal timolol po dlhodobej liečbe účinok na regionálny prietok krvi okom.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách na stanovenie dávky liečba kombináciou latanoprost/timolol spôsobila významne väčší pokles priemerného diurnálneho vnútroočného tlaku v porovnaní s latanoprostom a timololom podávanými v monoterapii jedenkrát denne.

Účinok kombinovanej liečby na zníženie vnútroočného tlaku sa porovnával s podávaním latanoprostu a timololu oddelene v dvoch dobre kontrolovaných dvojito zaslepených 6-mesačných klinických štúdiách u pacientov s vnútroočným tlakom minimálne 25 mmHg alebo viac. Po 2 - 4 týždňovej "run-in" perióde s timololom (s priemerným poklesom vnútroočného tlaku o 5 mmHg) bol ďalší pokles diurnálneho vnútroočného tlaku po 6 mesiacoch liečby o 3,1 mmHg v ramene s kombinovanou liečbou, o 2,0 mmHg v ramene s latanoprostom a o 0,6 mmHg v ramene s timololom (dvakrát denne). Počas 6-mesačnej naväzujúcej otvorenej štúdie bol účinok kombinovanej liečby na zníženie vnútroočného tlaku zachovaný.

Existujúce údaje nasvedčujú tomu, že večerné dávkovanie môže byť na zníženie vnútroočného tlaku účinnejšie ako ranné. Pri zvažovaní odporúčania ranného alebo večerného dávkovania je však treba dostatočne zvážiť životný štýl pacienta a pravdepodobnosť dodržiavania liečby pacientom.

Je potrebné vziať do úvahy, že v prípade nedostatočnej účinnosti fixnej kombinácie výsledky zo skúšaní naznačujú, že použitie nefixovanej kombinácie timololu dvakrát denne a latanoprostu jedenkrát denne môže byť stále účinné.

Nástup účinku kombinovanej liečby latanoprostom/timololom je do jednej hodiny a maximálny účinok sa prejaví do 6 - 8 hodín. Po opakovanom podaní sa ukázalo sa, že významná redukcia VOT pretrváva do 24 hodín od podania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpcia

Latanoprost je izopropylový prekurzor, ktorý je po podaní do očí neúčinný, ale po hydrolýze esterázami v rohovke na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívny. Tento prekurzor je dobre absorbovaný rohovkou a všetka látka, ktorá vstupuje do komorového moku je hydrolyzovaná počas transportu cez rohovku.

Distribúcia

Štúdie u ľudí ukázali, že maximálna koncentrácia v komorovom moku, približne 15-30 ng/ml sa dosahuje približne 2 hodiny po lokálnom podaní samotného latanoprostu. Po lokálnom podaní u opíc sa latanoprost distribuuje primárne v prednom segmente oka, v spojovkách a očných viečkach.

Kyselina latanoprostu má plazmatický klírens 0,40 l/h/kg a malý distribučný objem 0,16 l/kg, z čoho vyplýva krátky biologický polčas v plazme 17 minút. Po miestnom podaní do oka je systémová biologická dostupnosť kyseliny latanoprostu 45 %. Kyselina latanoprostu sa viaže na plazmatické bielkoviny v 87 %.

Biotransformácia a eliminácia

V oku nedochádza prakticky k žiadnemu metabolizmu kyseliny latanoprostu. Hlavná metabolizácia prebieha v pečeni. Hlavné metabolity, ktorými sú 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor, v štúdiách na zvieratách nevykazujú žiadnu alebo iba veľmi malú biologickú aktivitu a tieto metabolity sa vylučujú predovšetkým močom.

Timolol

Absorpcia a distribúcia

Maximálna koncentrácia timololu v komorovom moku sa dosahuje približne 1 hodinu po lokálnom podaní očnej roztokovej instilácie. Časť dávky sa absorbuje systémovo a maximálna plazmatická koncentrácia 1 ng/ml sa dosahuje 10 – 20 minút po lokálnom podaní jednej kvapky do každého oka jedenkrát denne (300 mikrogramov/deň).

Biotransformácia

Biologický polčas timololu v plazme je približne 6 hodín. Timolol sa významne metabolizuje v pečeni.

Eliminácia

Metabolity sa vylučujú do moču spolu s nezmeneným timololom.

Latanoprost/timolol očná roztoková instilácia

Nezistili sa žiadne farmakokinetické interakcie medzi latanoprostom a timololom, hoci v porovnaní s monoterapiou sa koncentrácia kyseliny latanoprostu v komorovom moku 1 - 4 hodiny po podaní kombinovanej liečby zvýšila približne dvojnásobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých súčastí je dobre známy. Nezistili sa očné ani systémové nežiaduce účinky u králikov liečených lokálne fixnou kombináciou alebo súbežným podávaním latanoprostu a timololu v očnej roztokovej instilácii. Farmakologické štúdie bezpečnosti, štúdie genotoxicity a karcinogenity s každým z liečiv neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Latanoprost neovplyvňoval hojenie rán na rohovke oka králika, zatiaľ čo timolol inhiboval tento proces v králičom a opičom oku, ak sa podával viac než jedenkrát denne.

U latanoprostu sa nezistil účinok na samčiu a samičiu fertilitu u potkanov ani teratogénny potenciál u potkanov a králikov. Po intravenózných dávkach až do 250 mikrogramov/kg/deň nebola u potkanov pozorovaná embryotoxicita. Avšak po intravenóznej dávke 5 mikrogramov/kg/deň (približne 100-násobok klinickej dávky) a viac, latanoprost spôsobil embryofetálnu toxicitu u králikov, ktorá bola charakterizovaná zvýšeným výskytom neskorej resorpcie a potratov a zníženou hmotnosťou plodu. Timolol nevykazoval účinky na samčiu a samičiu fertilitu u potkanov ani teratogénny potenciál u myší, potkanov a králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Benzalkónium-chlorid 10% hm. (w/w),
Dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
Hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát
Kyselina fosforečná 10% obj. (w/v) a/alebo hydroxid sodný 10% obj. (w/v) (na úpravu pH 5,5-6,5)
Čistená voda.

6.2 Inkompatibility

Štúdie *in vitro* ukázali, že ak sa latanoprost kombinuje s očnými instiláciami obsahujúcimi tiomersal, dochádza ku precipitácii. Pri podávaní týchto liekov súbežne s AKISTANOM DUO má byť časový odstup medzi aplikáciou jednotlivých očných instilácií aspoň päť minút.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení fľaštičky: 4 týždne

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Otvorená fľaštička: uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Spotrebujte do 4 týždňov (pozri časť 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kvapkacia polyetylénová fľaštička (objem 5 ml) s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s pečaťou proti manipulácii. Každá fľaštička obsahuje 2,5 ml očnej roztokovej instilácie.

Približný počet kvapiek v jednej fľaštičke je 80 kvapiek.

Veľkosť balenia:

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

6 x 2,5 ml

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pre informácie o zaobchádzaní s liekom pozri časť 4.2.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0290/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. októbra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022