

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Latanoprost/timolol Olikla 0,05 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu a 6,8 mg timolólium-hydrogen-maleátu, čo zodpovedá 5 mg timololu.

Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramov latanoprostu a 150 mikrogramov timololu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 200 mikrogramov benzalkónium-chloridu a 6,31 mg fosforečnanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číra bezfarebná kvapalina.

pH 5,5–6,5

Osmolalita: 270–330 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u dospelých pacientov (vrátane starších) 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)

Odporúčaná liečba je jedna kvapka do postihnutého oka/očí 1x denne. Ak sa dávka vynechá, liečba má pokračovať s nasledujúcou dávkou ako bolo naplánované. Podaná dávka nemá byť viac ako 1 kvapka do postihnutého oka/očí za deň.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku u detí a dospievajúcich neboli stanovené.

Spôsob podávania

Pred podaním očných kvapiek sa majú kontaktné šošovky vybrať a znovu sa môžu vložiť po 15 minútach.

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

Ak sa používa nazolakrimálna oklúzia alebo zavretie viečok počas 2 minút, systémová absorpcia je znížená. Môže to viesť k zníženiu systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu lokálnej aktivity.

4.3 Kontraindikácie

Tento liek je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.
- reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane prítomnej astmy bronchiale alebo astmy bronchiale v anamnéze, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc.
- sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínusu, sinoatriálnym blokom, atrioventrikulárnou blokádou II. a III. stupňa nekontrolovanou kardiostimulátorom, zjavným srdcovým zlyhaním, kardiogénnym šokom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

Latanoprost/timolol sa tak ako iné lokálne podávané očné lieky absorbuje do krvného obehu. Vzhľadom na to, že obsahuje betaadrenergnú zložku timolol, môže sa objaviť rovnaký typ kardiovaskulárnych, pľúcnych a ostatných nežiaducich reakcií, aké sa vyskytujú pri systémovo podaných betablokátormi. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podávaní. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Srdcové poruchy

U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (napr. koronárna srdcová choroba, Prinzmetalova angina a srdcové zlyhanie) a hypotenziou treba liečbu betablokátormi kriticky posúdiť a zvážiť liečbu inými liečivami. Pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami treba sledovať na prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaduce reakcie.

V dôsledku negatívneho účinku na kondukčný čas, sa pacientom s prvým stupňom srdcovej blokády môžu betablokátory podávať len s opatrnosťou.

Srdcové reakcie a zriedkavo aj smrť v súvislosti so srdcovým zlyhaním boli hlásené po podaní timololu.

Cievne poruchy

Pacienti so závažnými periférnymi obehovými poruchami/ochoreniami (napr. ťažké formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) musia byť liečení opatrne.

Poruchy dýchania

U pacientov s astmou boli po podaní niektorých očných betablokátorov hlásené respiračné reakcie, vrátane smrti následkom bronchospazmu. U pacientov s miernou až stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (ChOChP) sa má latanoprost/timolol podávať opatrne, a to iba v prípade, že potenciálny prínos preváži nad potenciálnym rizikom.

Hypoglykémia/diabetes

Pacientom, u ktorých sa prejavuje spontánna hypoglykémia alebo pacientom s labilnou cukrovkou, sa majú betablokátory podávať opatrne, keďže betablokátory môžu maskovať príznaky a prejavy akútnej hypoglykémie.

Hypertyreóza

Betablokátory tiež môžu maskovať príznaky hypertyroidizmu.

Ochorenia rohovky

Očné betablokátory môžu navodiť suchosť oka. Pacientov s ochorením rohovky treba liečiť opatrne.

Ostatné betablokátory

Účinok na VOT alebo známe systémové betablokátorové účinky sa môžu potenciovat' vtedy, ak sa timolol podáva pacientom už užívajúcim systémové betablokátory. Odpoveď u týchto pacientov treba starostlivo sledovať. Podávanie dvoch topických betaadrenergných blokátorov súčasne sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Počas užívania betablokátorov môžu byť pacienti s atopiou alebo závažnými anafylaktickými reakciami na rôzne alergény v anamnéze citlivejší na opakované ataky týchto alergénov a nemusia odpovedať na bežné dávky epinefrínu, používané v liečbe anafylaktických reakcií.

Odlúčenie chorioidey

Odlúčenie chorioidey bolo hlásené v súvislosti s podávaním očných roztokových kvapiek znižujúcich očný tlak (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných procesoch.

Chirurgická anestéza

Betablokujúce očné prípravky môžu blokovať systémové betaagonistické účinky napr. epinefrínu. Anestéziológ musí byť informovaný, ak pacient používa timolol.

Súbežná liečba

Timolol môže interagovať s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Iné analógy prostaglandínov

Súbežné použitie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo derivátov prostaglandínov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Znemy pigmentácie dúhovky

Latanoprost môže postupne meniť farbu očí zvyšovaním množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Podobne ako u očných roztokových kvapiek latanoprostu sa zvýšená pigmentácia dúhovky pozorovala u 16–20 % pacientov liečených latanoprostom/timololom počas jedného roka (na základe fotografií). Tento účinok sa pozoroval predovšetkým u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky, t.j. zelenohnedá, žltohnedá alebo modro/šedohnedá a je spôsobený zvýšením obsahu melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky. V postihnutých očiach sa typicky šíri hnedá pigmentácia okolo pupíl koncentricky smerom k periférii a hnedastou sa môže stať celá dúhovka alebo jej časti. V klinických skúškach počas dvojročného sledovania liečby latanoprostom sa farebné zmeny u pacientov s rovnomerne modrými, šedými, zelenými alebo hnedými očami pozorovali len zriedkavo.

Zmena vo farbe dúhovky sa objavuje pomaly, nemusí byť viditeľná niekoľko mesiacov alebo rokov a nie je spojená so žiadnymi inými príznakmi alebo patologickými zmenami.

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

Liečbou neboli ovplyvnené ani névy, ani pehy na dúhovke.

Nepozorovalo sa hromadenie pigmentu v trabekulárnej sieťovine, ani nikde inde v prednej komore, ale pacientov je nutné pravidelne kontrolovať a v závislosti od klinickej situácie je možné pri zvýšení pigmentácie dúhovky liečbu prerušiť.

Pred začiatkom liečby je potrebné informovať pacientov o možnosti zmeny farby oka. Unilaterálna liečba môže viesť k trvalej heterochromii.

Zmeny očného viečka a mihalníc

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

Latanoprost môže postupne meniť očné riasy a jemné chlípky u liečeného oka a v okolitých miestach, tieto zmeny zahŕňajú predĺženie, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie, počtu očných rias alebo chlípok a nesprávny rast očných rias. Zmeny očných rias sú reverzibilné po ukončení liečby.

Glaukóm

Nie je zdokumentovaná žiadna skúsenosť s liečbou latanoprostom pri zápalovom, neovaskulárnom chronickom glaukóme so zatvoreným uhlom alebo vrodennom glaukóme, glaukóme s otvoreným

uhlom u pseudofakických pacientov a pri pigmentovom glaukóme. Hoci pri akútnych záchvatoch glaukómu s uzavretým uhlom nie je zdokumentovaná žiadna skúsenosť s liečbou, latanoprost nemá žiadny alebo len malý účinok na zrenicu. Preto sa odporúča používať tento liek pri týchto stavoch s opatnosťou, kým sa nezískajú ďalšie skúsenosti.

Herpetická keratitída

Latanoprost sa má používať opatrne 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, pseudofakických pacientov s roztrhnutím zadnej šošovkovej kapsuly alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre vznik makulárneho edému. U týchto pacientov sa má tento liek používať s opatnosťou.

Latanoprost/timolol Olikla obsahuje konzervačnú látku benzalkónium-chlorid, čo je bežne používaná konzervačná látka v očných liekoch. Benzalkónium-chlorid môže spôsobiť podráždenie oka, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Latanoprost/timolol Olikla sa má používať s opatnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

Mäkké kontaktné šošovky môžu reagovať s benzalkónium-chloridom a môže sa zmeniť farba kontaktných šošoviek. Kontaktné šošovky sa majú pred podaním očných roztokových kvapiek vybrať a môžu sa opätovne vložiť po 15 minútach..

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s latanoprostom/timololom.

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

Existuje potenciálne riziko aditívneho účinku spočívajúce v hypotenzii a/alebo evidentnej bradykardii, ak sa očné kvapky s obsahom betablokátora podáva spolu s perorálnymi blokátormi kalciového kanála, beta-adrenergými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodaronu), srdcovými glykozidmi, parasymptikomimetikami, guanetidínom.

Hlásila sa potenciálna systémová beta blokáda (napr. znížená rýchlosť srdca, myokardiálna depresia) počas kombinovanej liečby s inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidínom, fluoxetínom, paroxetínom) a timololom.

Ak sa Latanoprost/timolol Olikla podáva pacientom, ktorí už užívajú perorálne betaadrenergné blokátory, môže sa potenciovať účinok na VOT alebo známe systémové účinky betablokády a používanie dvoch alebo viacerých lokálnych betaadrenergných blokátorov sa neodporúča.

Zriedkavo sa hlásila mydriáza vychádzajúca zo súbežného použitia očných betablokátorov a adrenalínu (epinefrínu).

Hypertenzná reakcia na náhle vynechanie klonidínu môže byť potenciovaná súčasným užívaním betablokátorov.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Latanoprost

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití 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 dostatočné údaje o použití timololu u gravidných žien. Timolol sa preto nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jasne nevyhnutné. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2. Epidemiologické štúdie neodhalili malformačné účinky, ale ukázali riziko pre intrauterinnú retardáciu rastu, ak sa betablokátory podávajú perorálne. Okrem toho, prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia) sa pozorovali u novorodencov, ak sa betablokátory podávali pred pôrodom. Ak sa latanoprost/timolol podáva pred pôrodom, novorodenca treba starostlivo monitorovať počas prvých dní života.

Preto sa latanoprost/timolol počas gravidity nemá používať (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách je však nepravdepodobné, že by sa v ľudskom materskom mlieku nachádzali množstvá, postačujúce na vyvolanie klinických príznakov betablokády u dojčat'a. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity môžu tiež prechádzať do materského mlieka. Latanoprost/timolol sa preto počas dojčenia nesmie používať.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny účinok latanoprostu ani timololu na fertilitu samcov alebo samičiek.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Latanoprost/timolol Olikla má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Tak ako pri iných očných liekoch, aj očné roztokové kvapky môžu spôsobiť prechodné rozmazané videnie. Pacienti nesmú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ sa toto neupraví.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pre latanoprost väčšina nežiaducich reakcií súvisela s očným systémom. V údajoch z extenzií pivotných štúdií s latanoprostom/timololom sa u 16–20 % pacientov objavila zvýšená pigmentácia dúhovky, ktorá môže byť trvalá. V 5-ročnej otvorenej štúdií bezpečnosti s latanoprostom sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.4). Ostatné nežiaduce reakcie na zrak sú zvyčajne prechodné a vznikajú v závislosti od dávkovania. Pre timolol je väčšina závažných nežiaducich reakcií systémového pôvodu, vrátane bradykardie, arytmie, kongestívneho zlyhania srdca, bronchospazmu a alergických reakcií.

Podobne, ako ostatné lokálne podávané oftalmologiká, timolol sa absorbuje do systémového obehu. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky ako sa pozorujú pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom podaní oftalmologika je nižší ako pri systémovom podaní. Uvedené nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované v rámci triedy očných betablokátorov.

Liečbou vyvolané nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s latanoprostom/timololom sú uvedené nižšie.

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa častosti výskytu nasledovne:
 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 ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

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

Boli hlásené ďalšie nežiaduce reakcie špecificky súvisiace s užívaním jednotlivých zložiek lieku či už v klinických štúdiách, spontánnych hláseniach alebo v dostupnej literatúre.

Pre latanoprost sú to:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	herpetická keratitída
Poruchy nervového systému	závraty
Poruchy oka	zmeny mihalníc a obočia (predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia a zmnoženie chĺpkov), bodkované erózie epitelu, periorbitálny edém, iritída, uveitída, makulárny edém (vrátane cystoidného makulárneho edému), suché oko, keratitída, edém rohovky, erózia rohovky, trichiáza; cysty dúhovky, svetloplachosť, periorbitálne zmeny a zmeny očných viečok, vedúce k prehĺbeniu viečkovej ryhy, edém očných viečok, lokalizovanú kožnú reakciu na očných viečkach, pseudopemfigoid očnej spojivky ⁺ , stmavnutie palpebrálnej kože
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Angína, nestabilná angína, palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	astma, exacerbácia astmy a dýchavica
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea*, vracanie*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť kĺbov, bolesť svalov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesti na hrudníku
* s častotou výskytu – menej časté	
⁺ Potenciálne môže súvisieť s konzervačnou látkou benzalkónium-chlorid.	

Pre timolol sú to:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	systémové alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky, lokalizovaných a generalizovaných vyrážok, svrbenia

Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia
Psychické poruchy	strata pamäti, nespavosť, depresia, nočné mory, halucinácie
Poruchy nervového systému	cerebrovaskulárna príhoda, mozgová ischémia, závraty, nárast prejavov a príznakov myastenie gravis, parestézia, bolesť hlavy, synkopa
Poruchy oka	odlúčenie chorioidey po filtračnom chirurgickom zákroku (pozri časť 4.4), erózia rohovky, keratitída, diplopia, znížená citlivosť rohovky, prejavy a príznaky podráždenia oka (napr. pálenie, pichanie, svrbenie, slzenie, sčervenanie), suché oči, ptóza, blefaritída, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zastavenie srdca, zlyhanie srdca, atrioventrikulárny blok, kongestívne srdcové zlyhanie, bolesť hrudníka, arytmia, bradykardia, edém, palpitácie
Poruchy ciev	chladné ruky a nohy, hypotenzia, Raynaudov fenomén,
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchospazmus (hlavne u pacientov s predchádzajúcim bronchospastickým ochorením), kašeľ, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, sucho v ústach, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kožná vyrážka, psoriaticformná 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	slabosť, 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 v súvislosti s predávkovaním kombinácie latanoprost/timolol u ľudí.

Symptómy

Symptómy systémového predávkovania timololom sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a zástava srdca. Ak sa objavia tieto symptómy, liečba musí byť symptomatická a podporná. Štúdie ukázali, že timolol sa nedá odstrániť dialýzou.

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

Liečba

Pri náhodnom perorálnom užití latanoprostu môžu byť užitočné nasledujúce informácie: Liečba: je potrebný výplach žalúdka. Symptomatická liečba.

Latanoprost sa významne metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózne podanie infúzie v dávke 3 mikrogramov/kg zdravým dobrovoľníkom nevyvolalo žiadne symptómy, ale dávka 5,5 – 10 mikrogramov/kg spôsobila nauzeu, 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, betablokátory; timolol, kombinácie
ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Latanoprost/timolol Olikla obsahuje dve liečivá: latanoprost a timolólium-hydrogen-maleát. Tieto dve liečivá znižujú zvýšený VOT rozličnými mechanizmami účinku a kombinovaný účinok spôsobuje aditívnu redukciu VOT v porovnaní s podaním každého liečiva oddelene.

Latanoprost, analóg prostaglandínu F2 alfa, je selektívny agonista prostanoidného FP receptora, ktorý znižuje VOT zvýšením odtoku komorového moku. Hlavný mechanizmus účinku je zvýšenie uveosklerálneho odtoku. Súčasne u človeka bol hlásený aj zvýšený trabekulárny odtok (pokles rezistencie v oblasti trabekulárneho systému). Latanoprost nemá významnejší vplyv na produkciu komorového moku, na krvno-vodnú bariéru alebo vnútroočnú krvnú cirkuláciu. Chronická liečba latanoprostom u opíc, ktoré podstúpili extrakapsulárnu extrakciu šošovky, neovplyvňovala retinálne krvné cievy, čo sa dokázalo fluoresceínovou 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 membrány stabilizujúci účinok. Timolol znižuje VOT znížením tvorby komorového moku v ciliárnom epiteli.

Presný mechanizmus účinku nie je stanovený, ale pravdepodobne sa jedná o inhibíciu zvýšenej syntézy cyklickej AMP spôsobenej endogénnou betaadrenergnou stimuláciou. Timolol výraznejšie neovplyvňuje priepustnosť krvno-vodnej bariéry pre plazmatické proteíny. U králikov po dlhodobej liečbe timolol neúčinkoval na regionálny očný krvný prietok.

Klinická účinnosť

V štúdiách na stanovenie dávky spôsobili kombinácia latanoprost/timolol výrazne väčší pokles priemerného diurnálneho VOT v porovnaní s latanoprostom a timololom podávanými v monoterapii 1× denne. Účinok kombinácie latanoprost/timolol na zníženie VOT sa porovnával s podávaním latanoprostu a timololu v monoterapii v dvoch dobre kontrolovaných dvojito zaslepených 6 mesačných štúdiách u pacientov s VOT 25 mmHg a viac. Po 2–4 týždňovej “run-in“ perióde s timololom (s priemerným poklesom VOT o 5 mmHg) bol ďalší pokles priemerného diurnálneho VOT po 6 mesiacoch o 3,1 mmHg v ramene s kombináciou latanoprost/timolol, o 2 mmHg v ramene s latanoprostom a o 0,6 mmHg v ramene s timololom (2× denne). Rozšírenie týchto štúdií ako otvorených pokračovalo ďalších 6 mesiacov, počas ktorých sa účinok (zníženie VOT) kombinácie latanoprost/timolol zachoval.

Existujúce údaje nasvedčujú tomu, že večerné dávkovanie môže byť na zníženie VOT účinnejšie ako ranné dávkovanie. Pri zvažovaní odporúčania ranného alebo večerného dávkovania je však treba dostatočne zvážiť životný štýl pacienta a pravdepodobné dodržiavanie.

Treba pamätať na to, že v prípade nedostatočnej účinnosti fixnej kombinácie výsledky štúdií naznačujú, že použitie voľného podania timololu 2× denne a latanoprostu 1× denne môže byť stále účinné.

Nástup účinku latanoprostu/timololu je do jednej hodiny a maximálny účinok sa prejaví do šiestich až ôsmich hodín. Ukázalo sa, že dostačujúca redukcia VOT pretrváva až do 24 hodín po opakovanom podaní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpcia

Latanoprost je izopropylový prekurzor, ktorý je po podaní do očí neúčinný, ale po hydrolyze esterázami v rohovke na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívny. Prekurzor sa veľmi dobre vstrebáva cez rohovku a všetko liečivo, ktoré vstupuje do komorového moku, sa hydrolyzuje počas prechodu rohovkou.

Distribúcia

Štúdie s ľuďmi ukázali, že maximálna koncentrácia v komorovom moku (približne 15–30 ng/ml) sa dosahuje o 2 hodiny po topickom podaní samotného latanoprostu. Po topickom podaní u opíc sa latanoprost distribuuje predovšetkým do predného oddielu, spojoviek a do očných viečok. 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 topickom očnom podaní je systémová biologická dostupnosť kyseliny latanoprostu 45%. Kyselina latanoprostu sa viaže na plazmatické bielkoviny v 87 %.

Biotransformácia a eliminácia

Kyselina latanoprostu sa prakticky v očiach nemetabolizuje. Ukázalo sa, že hlavné miesto metabolizmu je pečeň. Polčas lieku v plazme je 17 minút u človeka. Hlavné metabolity, 1,2-dinor- a 1,2,3,4-tetranorový metabolit, nevykazujú žiadny alebo len slabý biologický účinok v štúdiách na zvieratách a vylučujú sa predovšetkým močom.

Timolol

Absorpcia a distribúcia

Maximálna koncentrácia timololu v komorovom moku sa dosahuje približne 1 hodinu po topickom podaní očných kvapiek. Časť dávky sa absorbuje systémovo a maximálna plazmatická koncentrácia 1 ng/ml sa dosahuje 10–20 minút po topickom podaní jednej kvapky do každého oka 1× 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

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Nezistili sa farmakokinetické interakcie medzi latanoprostom a timololom, hoci v porovnaní s monoterapiou dochádza k približne dvojnásobnému nárastu koncentrácie kyseliny latanoprostu v komorovom moku 1 – 4 hodiny po podaní kombinácie latanoprostu/timololu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých súčastí je dobre známy. Nezistili sa očné a systémové nežiaduce účinky u králikov topicky liečených fixnou kombináciou alebo súčasne podávaným latanosprostom a timololom v očných kvapkách. Štúdie farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity s každou zo zložiek neodhalili žiadne osobitné riziká 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 ako 1× denne.

Pri latanoprote 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 intravenózne 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 nepreukazoval účinky na samčiu a samičiu fertilitu u potkanov, ani teratogénny potenciál u myši, potkanov a králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
benzalkónium-chlorid
dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát
čistená voda
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Štúdie *in vitro* ukázali, že ak sa latanoprost/timolol kombinuje s očnými roztokovými kvapkami obsahujúcimi tiomerzal, dochádza ku precipitácii. Ak sa takéto lieky používajú súčasne s latanoprostom/timolom má byť časový odstup medzi podaním jednotlivých očných kvapiek aspoň päť minút.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C–8 °C).
Po prvom otvorení fľaštičky: uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Štyri týždne po prvom otvorení sa má tento liek zlikvidovať, aj v prípade ak nebol úplne spotrebovaný.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadná LDPE fľaštička s priehľadným LDPE kvapkadlom a bielym HDPE skratkovacím uzáverom.
Každá fľaštička obsahuje 2,5 ml očných roztokových kvapiek, čo zodpovedá približne 83 kvapkám roztoku.

Veľkosti balení:
1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml, 6 × 2,5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0277/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. októbra 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024