

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 0,2 mg benzalkonijevog klorida (konzervans).

Jedan ml otopine sadrži 6,4 mg natrijevog dihidrogenfosfat hidrata (pufer).

Jedan ml otopine sadrži 2,9 mg natrijevog hidrogenfosfata (pufer).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra i bezbojna otopina, bez vidljivih čestica, pH vrijednosti 5,7 - 6,3 i osmolalnosti 260 - 320 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i bolesnika s očnom hipertenzijom koji ne reagiraju zadovoljavajuće na lokalno primijenjene beta-blokatore ili analoge prostaglandina.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasle osobe (uključujući starije osobe):

Preporučena doza je jedna kap, u bolesno oko (oči) jedanput na dan.

Ako se doza propusti, liječenje treba nastaviti sa sljedećom redovitom dozom. Doza ne smije biti veća od jedne kapi jedanput na dan, u bolesno oko.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije latanoprost/timolol u djece i adolescenata nisu ustanovljene.

Način primjene

Za primjenu u oko.

Prije primjene kapi za oko potrebno je ukloniti kontaktne leće, koje se ponovno mogu staviti nakon 15 minuta (vidjeti dio 4.4).

Ako se koristi više od jednog topikalnog oftamološkog lijeka, lijekovi se moraju primjenjivati s razmakom od najmanje pet minuta.

Sustavna apsorpcija smanjuje se uz nazolakrimalnu okluziju ili zatvaranjem kapka na 2 minute. Na taj se način mogu smanjiti sustavne nuspojave te pojačati lokalno djelovanje.

4.3 Kontraindikacije

Lapovis plus je kontraindiciran u bolesnika:

- koji imaju reaktivnu bolest dišnih putova uključujući bronhalnu astmu ili anamnestički podatak o bronhalnoj astmi te tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća
- sa sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusnog čvora, sino-atrijalnim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom (*pacemakerom*), manifestnim zatajenjem srca, kardiogenim šokom
- s preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sistemske učinci

Poput drugih lijekova za oko za lokalnu primjenu, timolol se apsorbira sustavno. Zbog beta-adrenergičke djelatne tvari timolola, može doći do iste vrste kardiovaskularnih, pulmonalnih i drugih nuspojava kakve su uočene kod sistemske primjene beta-blokatora. Učestalost sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego nakon sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarnom srčanom bolesti, Prinzmetalovom anginom i zatajenjem srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički procijeniti liječenje beta-blokatorima i razmotriti liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba pratiti zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provodljivosti, beta blokatori se u bolesnika sa srčanim blokom prvog stupnja smiju davati samo s oprezom.

Nakon primjene timolola zabilježene su srčane reakcije te rijetko smrt, povezana sa zatajenjem srca.

Krvožilni poremećaji:

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s teškim smetnjama/poremećajima periferne cirkulacije (tj. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma).

Poremećaji dišnog sustava:

Nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora zabilježene su reakcije dišnog sustava, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom.

Lapovis plus treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom ili umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i samo ako je potencijalna korist veća od mogućih rizika.

Hipoglikemija/šećerna bolest

Beta-blokatori se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s nestabilnom šećernom bolešću, jer beta blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta blokatori mogu prikriti i znakove hipertireoze.

Bolesti rožnice

Oftalmološki beta blokatori mogu izazvati suhoću očiju. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

Ostali beta-blokatori

Učinak na intraokularni tlak ili poznati sistemski učinci beta-blokatora mogu biti potencirani kada se timolol daje bolesnicima koji već dobivaju sistemske beta-blokatore. U ovih bolesnika odgovor se treba pažljivo promatrati. Primjena dva topikalna beta-blokatora se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Anafilaktičke reakcije

Tijekom uzimanja beta-blokatora, bolesnici s atopijom u anamnezi ili teškom anafilaktičkom reakcijom na niz alergena mogu jače reagirati kod ponovne izloženosti tim alergenima te mogu ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za zbrinjavanje anafilaktičke reakcije.

Odvajanje žilnice

Zapaženo je odvajanje žilnice pri liječenju supresorima očne vodice (npr. timololom, acetazolamidom) nakon postupaka filtracije.

Kirurška anestezija

Oftalmološki beta-blokatori mogu blokirati učinke sistemskih beta agonista, npr. adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

Istodobno liječenje:

Timolol može imati interakcije s drugim lijekovima, vidjeti dio 4.5.

Primjena dva lokalna beta-blokatora ili dva lokalna prostaglandina se ne preporučuje.

Učinci na oči

Latanoprost može postupno promijeniti boju očiju povećavajući količinu smeđeg pigmenta u šarenici. Slično iskustvu s latanoprost kapima za oko, povećana količina smeđeg pigmenta u šarenici je uočena u 16-20% svih bolesnika liječenih kombinacijom latanoprost/timolol do godinu dana (prema fotografijama). Ovaj se učinak uglavnom uočava u bolesnika s višebojnim šarenicama tj. zeleno-smeđim, žuto-smeđim ili plavo/sivo-smeđim, a nastaje zbog povećanja količine melanina u stromalnim melanocitima šarenice. Tipično je da se smeđi pigment širi koncentrično od zjenice prema periferiji oboljelih očiju, pa cijela šarenica ili samo dio može postati jače smeđe obojen. Klinička ispitivanja latanoprost tijekom dvogodišnjeg liječenja utvrdila su da se takve promjene samo rijetko primjećuju u bolesnika s homogeno plavim, sivim, zelenim ili smeđim očima.

Promjena boje šarenice nastaje polako i može se razvijati neprimjetno tijekom više mjeseci ili godina liječenja i do sada nije povezivana niti s jednim simptomom ili patološkom promjenom.

Nakon prekida liječenja nije primijećen daljnji porast količine smeđeg pigmenta, ali već nastala promjena boje šarenice može ostati trajna.

Liječenje nije pokazalo nikakvo djelovanje na madeže ni na pjege u području šarenice. Jednostrano liječenje može uzrokovati trajnu heterokromiju.

Do sada nije primijećena akumulacija pigmenta u području trabekularne mreže, kao ni u drugim dijelovima prednje očne komore, ali bolesnici se moraju redovito podvrgavati pregledima i ovisno o kliničkom stanju, ako se pojavi povećana pigmentacija šarenice, liječenje se može prekinuti. Latanoprost ima vrlo mali ili nikakav učinak na zenicu, no nije poznato kako djeluje kod akutnog napada glaukoma zatvorenog kuta. Stoga se preporuča oprez pri uporabi lijeka Lapovis plus kod ovih stanja dok se ne stekne više iskustva.

Latanoprost se mora koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom herpesvirusnog keratitisa, a mora ga se izbjegavati u slučaju aktivnog herpesvirusnog keratitisa i u bolesnika s anamnezom rekurentnog herpesvirusnog keratitisa specifično povezanog s analogima prostaglandina.

Tijekom liječenja latanoprostom zabilježena je pojava makularnog edema, uključujući cistoidni makularni edem. Takvi slučajevi su primijećeni uglavnom u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudoafakijom s oštećenom stražnjom kapsulom leće ili u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima za makularni edem. Lapovis plus treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Lapovis plus sadrži benzalkonijev klorid.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati

na suznoj film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena.

Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Uporaba kontaktnih leća

Meka kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid i mogu promijeniti boju kontaktnih leća.

Potrebno ih je ukloniti prije primjene kapi za oči. Ponovno se mogu staviti nakon 15 minuta (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija kombinacije latanoprost/timolol s drugim lijekovima.

Prijavljeni su slučajevi paradoksalnog porasta intraokularnog tlaka nakon istodobne lokalne primjene dva analoga prostaglandina. Zbog toga se ne preporuča upotreba dva ili više prostaglandina, analoga prostaglandina ili derivata prostaglandina.

Potencijalni aditivni učinak s posljedicom hipotenzije, i/ili izražene bradikardije može nastupiti kada se otopine beta-blokatora za oko daju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, beta-blokatorima, antiaritmici (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima te gvanitidinom.

Zabilježena je potencirana sustavna beta-blokada (npr. smanjena srčana frekvencija, depresija) za vrijeme istodobne primjene CYP2D6 inhibitora (npr. kvinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Učinak na intraokularni tlak ili poznata sustavna djelovanja beta-blokatora mogu biti potencirani kada se Lapovis plus daje bolesnicima koji već dobivaju peroralne beta-blokatore, a primjena dva ili više lokalnih beta blokatora se ne preporuča.

Povremeno je zabilježena midrijaza nastala nakon istovremene primjene oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

Hipertenzivna reakcija na iznenadno prekidanje uzimanja klonidina može se pojačati pri uzimanju beta-blokatora.

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemičko djelovanje antidijabetičkih lijekova. Betablokatori mogu maskirati znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije utvrđen utjecaj na plodnost mužjaka i ženki za latanoprost i timolol.

Trudnoća

Latanoprost:

Nema odgovarajućih podataka o primjeni latanoprostu u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Timolol:

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako to nije prijeko potrebno. Za smanjenje sustavne apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja u kojima su se uzimali peroralni beta-blokatori nisu otkrila malformacijsko djelovanje, ali su pokazala rizik od intrauterinog zastoja u rastu. Nadalje, u novorođenčadi su opaženi znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress i hipoglikemija) kada su beta-blokatori davani do poroda. Ako se Lapovis plus primjenjuje do poroda, novorođenčad se mora pažljivo pratiti prvih nekoliko dana života.

Sukladno tome, Lapovis plus se ne smije upotrebljavati u trudnoći (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, nije vjerojatno da se pri terapijskoj dozi iz kapi za oko u mlijeku izluči dostatna količina koja bi izazivala kliničke simptome beta-blokade u novorođenčadi. Za smanjivanje sustavne apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu se izlučivati u majčino mlijeko. Lapovis plus se stoga ne smije davati dojiljama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lapovis Plus značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Primjena kapi za oči može izazvati prolaznu zamagljenost vida i dok to ne prođe ne smije se voziti auto ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Većina neželjenih reakcija vezanih uz primjenu latanoprostu odnosi se na poremećaje okularnog sustava. Prema podacima iz proširene faze latanoprost/timolol pivotalnog ispitivanja, 16-20% bolesnika je dobilo pojačanu pigmentaciju šarenice koja može biti trajna. U petogodišnjem otvorenom ispitivanju koja je pratila sigurnost primjene latanoprostu, 33% bolesnika razvilo je pigmentaciju irisa (vidjeti dio 4.4). Ostale okularne nuspojave su uglavnom prolazne i nastaju nakon primjene lijeka. Najozbiljnije nuspojave vezane uz timolol su sistemske, uključujući bradikardiju, aritmije, kongestivno zatajivanje srca, bronhospazam i alergijske reakcije.

Kao i drugi lokalno primijenjeni lijekovi za oko, timolol se apsorbira u sustavnu cirkulaciju. To može izazvati slične nuspojave kao i kod primjene sustavnih beta-blokatora. Mogućnost pojave sustavnih nuspojava nakon lokalne primjene u oko manja je u odnosu na sustavnu primjenu. Navedene nuspojave uključuju reakcije opažene s oftalmološkim beta-blokatorima.

Tijekom kliničkih ispitivanja latanoprostu/timolola zabilježene su sljedeće nuspojave:

Nuspojave su kategorizirane prema učestalosti pojavljivanja

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji živčanog sustava:

Manje česte: glavobolja

Poremećaji oka:

Vrlo česte: pojačana pigmentacija šarenice.

Česte: iritacija oka (uključujući pečenje, svrbež, peckanje, osjećaj stranog tijela), bol u oku

Manje česte: hiperemija oka, konjunktivitis, zamagljen vid, pojačano suzenje, blefaritis, poremećaji rožnice.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Manje česte: kožni osip, svrbež.

Sljedeće navedene neželjene reakcije zabilježene su kod primjene pojedinačnih djelatnih tvari tijekom kliničkih ispitivanja, spontano prijavljene ili su zabilježene u literaturi.

Za *latanoprost* to su:

Infekcije i infestacije:

Herpesvirusni keratitis

Poremećaji živčanog sustava:

Omaglica

Poremećaji oka:

Promjene trepavica i velus dlaka (dulje, deblje, tamnije i brojnije), točkaste epitelijalne erozije, periorbitalni edemi, iritis/uveitis, makularni edem (u bolesnika s afakijom, pseudofakijom oštećenom stražnjom kapsulom leće ili u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima za makularni edem), suho oko, keratitis, kornealni edem i erozije, pogrešan smjer rasta trepavica što može rezultirati iritacijom oka, cista šarenice, fotofobija, periorbitalne i promjene kapaka koje dovode do produbljanja pregiba kapka, konjuktivalni pseudopemfigoid.

Srčani poremećaji:

Pogoršanje angine pektoris u bolesnika s već ranije postojećom bolesti, palpitacije, nestabilna angina, angina

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:

Astma, pogoršanje postojeće astme, dispneja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Tamnjenje kože kapaka, svrbež

Poremećaji mišično-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Bol u zglobovima, bol u mišićima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Bol u prsištu.

Poremećaji probavnog sustava:

Manje često: mučnina, povraćanje.

Za *timolol* to su:

Poremećaji imunološkog sustava:

Sustavne alergijske reakcije, uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, svrbež, anafilaktičku reakciju.

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hipoglikemija

Psihijatrijski poremećaji:

Nesanica, depresija, noćne more, gubitak pamćenja
Nepoznato-halucinacije

Poremećaji živčanog sustava:

Sinkopa, cerebrovaskularni događaji, cerebralna ishemija, pogoršanje znakova i simptoma mijastenije gravis, omaglica, parestezija, glavobolja

Poremećaji oka:

Znakovi i simptomi iritacije oka (npr. peckanje, bockanje, svrbež, suzenje, crvenilo), blefaritis, keratitis, zamućenje vida i ablacija žilnice nakon kirurškog zahvata filtracija (vidjeti dio 4.4), smanjena osjetljivost rožnice, suho oko, erozija rožnice, ptoza, diplopija.

Poremećaji uha i labirinta:

Tinitus.

Srčani poremećaji:

Bradikardija, bol u prsištu, palpitacije, edem, aritmija, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok, srčani arrest, zatajenje srca.

Krvožilni poremećaji:

Hipotenzija, Raynaudov fenomen, hladne ruke i stopala.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:

Bronhospazam (pretežito u bolesnika s ranije postojećom bronhospastičkom bolesti), dispneja, kašalj.

Poremećaji probavnog sustava:

Disgeuzija, mučnina, dispepsija, dijareja, suha usta, bol u abdomenu, povraćanje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Alopecija, psorijaziformni osip ili pogoršanje psorijaze, kožni osip

Poremećaji mišično-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Mialgija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Seksualna disfunkcija, smanjeni libido

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Astenija/umor

Prijavljeni su slučajevi kalcifikacije rožnice s vrlo rijetkom učestalošću u bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice koji su primjenjivali kapi za oči koje u svom sastavu imaju fosfat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju ljudi s latanoprost/timolol kombinacijom.

Simptomi sustavnog predoziranja timololom su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i kardijalni arrest. Ako do takvih simptoma dođe, liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne dijalizira lako.

Osim iritacije očiju i konjunktivalne hiperemije, nisu poznate druge očne ili sustavne nuspojave ukoliko dođe do predoziranja latanoprostom.

Ako se latanoprost slučajno uzme peroralno, sljedeće informacije mogu biti korisne:

Liječenje:

Ispiranje želuca ukoliko je potrebno. Simptomatsko liječenje. Latanoprost se ekstenzivno metabolizira u prvom prolazu kroz jetru. Intravenska infuzija 3 µg/kg u zdravih dobrovoljaca nije izazvala simptome, ali doza od 5,5 - 10 µg/kg izazvala je mučninu, bol u abdomenu, omaglicu, umor, valove vrućine i znojenje. Ovi su događaji bili blagi do umjereni i povukli su se bez liječenja 4 sata nakon završetka infuzije

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmološki beta-blokatori – timolol, kombinacije
ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Lapovis plus se sastoji od dvije djelatne tvari: latanoprost i timololmaleata. Te dvije djelatne tvari smanjuju povišeni intraokularni tlak (IOT) različitim mehanizmima djelovanja i kombinirano djelovanje doprinosi daljnjem sniženju intraokularnog tlaka u usporedbi s bilo kojom djelatnom tvari kada se koristi samostalno.

Latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je selektivni agonist FP receptora prostanoida koji smanjuje IOT povećanjem istjecanja očne tekućine. Glavni mehanizam djelovanja je povećano uveoskleralno otjecanje. Dodatno, u ljudi je primijećeno olakšano otjecanje (smanjenje otpora trabekularnom istjecanju). Latanoprost nema značajnije djelovanje na proizvodnju očne vodice, barijeru između krvi i očne vodice ili na intraokularni krvotok. Kronično liječenje oka latanoprostom u majmuna koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnom vađenju leća, nije utjecalo na retinalne krvne žile, što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom. Latanoprost tijekom kratkotrajne terapije nije uzrokovao propuštanje fluoresceina u stražnji segment oka u bolesnika s pseudofakijom.

Timolol je beta-1 i beta-2 (neselektivni) blokator adrenergičnih receptora koji nema značajna intrinzička simpatomimetička svojstva, izravno ne deprimira miokard niti ima stabilizirajući utjecaj na membrane. Timolol snižava IOT smanjivanjem stvaranja vodice u cilijarnom epitelu.

Točan mehanizam djelovanja nije jasno definiran, ali je vjerojatna inhibicija povećane sinteze cikličkog AMP-a izazvana endognom beta-adrenergičkom stimulacijom. Nije utvrđeno da timolol značajno djeluje na propusnost barijere između krvi i očne vodice za plazmatske proteine. U kunića, timolol nije djelovao na regionalni očni krvotok nakon kroničnog liječenja.

Farmakodinamičko djelovanje

Kliničko djelovanje:

U ispitivanjima za određivanje doza, kombinacija latanoprost + timolol je izazvala značajno veće smanjenje srednje vrijednosti dnevnog intraokularnog tlaka u odnosu na latanoprost i timolol davane jedanput na dan u monoterapiji. U dva dobro kontrolirana, dvostruko slijepa šestomjesečna klinička ispitivanja učinak latanoprost + timolol na smanjenje IOT-a je uspoređivan s monoterapijom s latanoprostom i timololom u bolesnika s intraokularnim tlakom od najmanje 25 mm Hg ili većim. Nakon 2 - 4 tjedna pripremnog razdoblja liječenja timololom (srednje smanjenje intraokularnog tlaka od vremena uključivanja za 5 mm Hg), dodatna smanjenja srednje dnevne vrijednosti IOT-a od 3,1, 2,0 i 0,6 mm Hg su uočena nakon 6 mjeseci liječenja kombinacijom latanoprost + timolol, latanoprostom i timololom (dvaput dnevno), navedenim redoslijedom. Djelovanje kombinacije latanoprost + timolol na sniženje IOT-a se održalo u 6 mjeseci otvorenog nastavka ovih ispitivanja.

Postojeći podaci ukazuju da doziranje navečer može biti djelotvornije za snižavanje IOT-a od jutarnjeg doziranja. Međutim, kad se razmatra preporučivanje za jutarnje ili večernje doziranje, treba uzeti u obzir način života bolesnika i očekivanu suradljivost.

Treba imati na umu da u slučaju nedovoljne djelotvornosti fiksne kombinacije, rezultati ispitivanja ukazuju da ne-fiksno korištenje timolola dva puta dnevno i latanoprostom jednom dnevno još uvijek može biti djelotvorno.

Djelovanje Lapovis plus započinje unutar jednog sata, a maksimalno se djelovanje događa unutar šest do osam sati. Pokazalo se da je odgovarajuće djelovanje na sniženje intraokularnog tlaka prisutno do 24 sata nakon doziranja nakon višestrukih liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Latanoprost

Latanoprost je izopropil ester predlijek koji nije aktivan sam po sebi, ali nakon hidrolize esterazom u rožnici u kiselinu latanoprosta, postaje biološki aktivan.

Predlijek se dobro apsorbira kroz rožnicu i sav lijek koji uđe u očnu vodicu hidrolizira se za vrijeme prolaska kroz rožnicu. Klinička ispitivanja na ljudima su pokazala da se najveća koncentracija u očnoj vodici, približno 15 - 30 ng/ml, postiže dva sata nakon topikalne primjene samog latanoprosta.

Nakon topikalne primjene u majmuna, latanoprost se raspoređuje prvenstveno u prednji dio oka, u konjunktive i u očne kapke.

Kiselina latanoprosta ima plazmatski klirens od 0,40 l/h/kg i mali volumen distribucije (0,16 l/kg) što ima za posljedicu kratki poluživot u plazmi, 17 minuta. Nakon topikalne primjene u oku sistemski bioraspodijelivost kiseline latanoprosta je 45 %. Kiselina latanoprosta pokazuje vezanje na proteine plazme od 87 %.

Gotovo nema metabolizma kiseline latanoprosta u oku. Glavni metabolizam događa se u jetri. U ispitivanju na životinjama uočeno je da glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor metaboliti, imaju vrlo malu ili nikakvu aktivnost i izlučuju se prvenstveno u urin.

Timolol

Maksimalna koncentracija timolola u očnoj vodici se postiže za oko 1 sat nakon topikalne primjene kapi za oko. Dio doze se apsorbira sistemski, a maksimalna plazmatska koncentracija od 1 ng/ml se postiže 10 - 20 minuta nakon topikalne primjene jedne kapi za oko, u svako oko, jednom dnevno (300 µg/dnevno).

Poluživot timolola u plazmi je oko 6 sati. Timolol se ekstenzivno metabolizira u jetri. Metaboliti se izlučuju u urin zajedno sa nešto nepromijenjenog timolola.

Latanoprost/timolol kombinacija

Nisu uočene farmakokinetičke interakcije između latanoprosta i timolola, iako su se javile približno dvostruke veće koncentracije kiseline latanoprosta u očnoj vodici 1 - 4 sata nakon primjene kombinacije latanoprost/timolol u odnosu na monoterapiju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Očna i sistemski neškodljivost, tj. sigurnosni profil primjene obje djelatne tvari je dobro poznat. Nisu uočena okularna ili sistemski nuspojave u kunića koji su topikalno liječeni s fiksnom kombinacijom ili s istovremeno davanim oftalmičkim otopinama latanoprosta i timolola. Ispitivanja farmakološke neškodljivosti, genotoksičnosti i karcinogenosti sa svakom od djelatnih tvari nisu pokazala posebne opasnosti za ljude. Latanoprost nije utjecao na zacjeljivanje rane na rožnici oka kunića, dok je timolol inhibirao proces na oku kunića i majmuna kad je davan češće od jednom dnevno.

Nisu uočeni učinci latanoprosta na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na štakorima niti teratogeni potencijal u ispitivanjima na štakorima i kunićima. Nije primijećena embriotoksičnost u štakora pri intravenskim dozama latanoprosta do 250 µg/kg/dan. Međutim latanoprost u dozama od 5 µg/kg/dan (približno 100 puta većim od onih u kliničkoj primjeni) i većim, izaziva embriofetalnu toksičnost koju karakterizira povećana incidencija kasne resorpcije i abortusa te smanjene težine fetusa. Timolol nije pokazao djelovanje na mušku ili žensku plodnost u štakora, niti je primijećen teratogeni potencijal kod miševa, štakora i kunića

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid

natrijev klorid

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti otopine)
kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti otopine) voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da dolazi do taloženja nakon miješanja kapi za oko koje sadrže latanoprost s kapima za oko koje sadrže tiomersal. U slučaju kombinirane primjene tih lijekova, kapi za oko treba primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:

2 godine

Nakon prvog otvaranja bočice:

28 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvoreni lijek čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Nakon prvog otvaranja bočice lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika <i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju>

2,5 ml otopine u bijeloj plastičnoj (LDPE) bočici (od 5 ml) s umetkom (LDPE) za kapanje i plastičnim (HDPE) zatvaračem, 1 bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-619862717

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. listopada 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travanj 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2022.