

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprostu i 6.8 mg timololmaleata što odgovara 5 mg timolola.

Jedna kap približno sadrži 1,5 mikrograma latanoprostu i 150 mikrograma timolola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 0,2 mg/ml benzalkonijevog klorida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje 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

Doziranje

Odrasli (uključujući starije osobe):

Preporučena doza je jedna kap dnevno, u bolesno oko (oči).

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kod djece i adolescenata nije ustanovljena.

Način primjene:

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.

Kod nazolakrimalne okluzije ili zatvaranja kapaka na 2 minute, sistemska apsorpcija se smanjuje. To može rezultirati smanjenjem sistemskih nuspojava i povećanjem lokalnog djelovanja.

4.3. Kontraindikacije

Timlatan je kontraindiciran u bolesnika:

- koji imaju reaktivnu bolest dišnih putova uključujući bronhalnu astmu ili anamnestički podatak o bronhijalnoj astmi, te tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća.
- koji boluju od sinusne bradikardije, sindroma bolesnog sinusnog čvora, sino-atrijalnog bloka, atrioventrikularnog bloka drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom (*pacemakerom*), manifestnog zatajenja srca, kardiogenog šoka.
- preosjetljivošću na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sistemske učinci:

Poput drugih lijekova za oko za lokalnu primjenu, Timlatan se sistemski apsorbira. Zbog beta-adrenergičnog sastojka timolola, može doći do iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava kakve su uočene kod sistemske primjene beta-blokatora.

Učestalost sistemskih nuspojava nakon lokalne primjene u oko manja je u odnosu na sistemsku primjenu. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji:

U bolesnika s bolestima srca i krvnih žila (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički procijeniti liječenje beta-blokatorima te razmotriti druge lijekove. Srčane bolesnike treba nadzirati obzirom na znakove pogoršanja bolesti i nuspojave.

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

Zabilježene su srčane reakcije te rijetko smrt, povezane sa zatajenjem srca nakon primjene timolola.

Krvožilni poremećaji:

Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s teškim smetnjama/poremećajima periferne cirkulacije (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma).

Poremećaji dišnog sustava:

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

Timlatan treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagom ili umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i samo ako potencijalna korist nadmašuje rizik.

Hipoglikemija/dijabetes:

Beta-blokatore treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su podložni spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s labilnim dijabetesom, jer beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu maskirati znakove hipertireoze.

Bolesti rožnice:

Oftalmološki beta-blokatori mogu uzrokovati 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 pojačani kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju 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 koji u anamnezi imaju atopiju ili tešku anafilaktičku reakciju na niz alergena mogu biti podložniji na ponovljeni podražaj tim alergenom i ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje anafilaktičke reakcije.

Ablacija žilnice:

Pri primjeni supresora stvaranja očne vodice (npr. timolola, acetazolamida) zabilježena je ablacija žilnice nakon postupaka filtracije.

Kirurška anestezija:

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

Istodobno primijenjeni lijekovi:

Timolol može stupiti u interakcije s drugim lijekovima, vidjeti dio 4.5.

Drugi analozi prostaglandina:

Istodobna primjena dva ili više prostaglandina, analoga prostaglandina ili derivata prostaglandina se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Promjene u pigmentaciji šarenice:

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 Timlatanom do godinu dana (prema fotografijama). Ovaj se učinak uglavnom uočava kod 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 latanopropa 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.

Do sada nije primijećeno nakupljanje 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.

Prije početka liječenja potrebno je upozoriti bolesnika na mogućnost promjene boje očiju. Jednostrano liječenje može uzrokovati trajnu heterokromiju.

Promjene na očnim kapcima i trepavicama:

Vezano uz primjenu latanopropa prijavljeno je tamnjenje kože ocnog kapka, koje može biti reverzibilno.

Latanoprost može postupno mijenjati trepavice i velus dlaka u liječenom oku; te promjene uključuju povećanje duljine, zadebljanje, pigmentaciju i broj trepavica ili dlaka i pogrešan rast trepavica. Promjene na trepavicama reverzibilne su nakon prekida liječenja.

Periorbitalna promjena boje kože:

Zabilježena je periorbitalna promjena boje kože uglavnom u japanskih bolesnika. Dosadašnja iskustva

pokazala su da periorbitalna promjena boje kože nije trajna i u nekim se slučajevima povuče dok se nastavlja liječenje latanoprostom.

Glaukom:

Nije poznato kako latanoprost djeluje kod upalnih i neovaskularnih glaukoma ili kroničnog glaukoma zatvorenog kuta, kod glaukoma otvorenog kuta u pseudofakičnih bolesnika ili kod pigmentarnog glaukoma.

Latanoprost ima vrlo mali ili nikakav učinak na zjenicu, no nije poznato kako djeluje kod akutnog napada glaukoma zatvorenog kuta. Stoga se preporučuje oprez pri uporabi Timlatana kod ovakvih stanja dok se ne stekne više iskustva.

Herpesvirusni keratitis:

Latanoprost se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anamnezom herpesvirusnog keratitisa, a mora ga se izbjegavati u slučaju aktivnog herpesvirusnog keratitisa i u bolesnika s anamnezom rekurentnog herpesvirusnog keratitisa koji je specifično povezan s analogima prostaglandina.

Makularni edem:

Tijekom liječenja latanoprostom evidentirana 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. Timlatan treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika.

Konzervans/kontaktne leće:

Timlatan sadrži 0,006 mg benzalkonijevog klorida u svakoj kapi, što odgovara 0,2 mg/ml.

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti boja kontaktnih leća. Bolesnike je potrebno savjetovati da uklone kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekaju najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća (vidjeti dio 4.2.).

Benzalkonijev klorid može također uzrokovati iritaciju oka, posebno kod bolesnika koji imaju suho oko ili poremećaje rožnice. Bolesnike bi trebalo savjetovati da se obrate svom liječniku ukoliko imaju neobičan osjećaj u oku, žarenje ili bol u oku nakon primjene ovog lijeka.

Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Prijavljeni su slučajevi paradoksalnih promjena intraokularnog tlaka nakon istodobne oftalmološke primjene dva analoga prostaglandina. Zbog toga se ne preporučuje istovremena uporaba dva ili više prostaglandina, analoga prostaglandina ili derivata prostaglandina.

Postoji potencijalni aditivni učinak s posljedicom hipotenzije i/ili izražene bradikardije kada se otopina oftalmološkog beta-blokatora primjenjuje istovremeno s oralnim blokatorima kalcijevih kanala, beta-blokatorima, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanitidinom.

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

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinak sistemske beta-blokade može se pojačati kada se Timlatan daje bolesnicima koji već dobivaju peroralne beta-blokatore, a uporaba dva ili više lokalnih beta-blokatora nije preporučljiva.

Povremeno je prijavljena midrijaza kao rezultat istovremene primjene oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrin).

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

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemički učinak antidijabetičkih lijekova. Beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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 primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zathijeva liječenje timololom. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja u kojima su se uzimali peroralni beta-blokatori nisu pokazala malformacijske učinke, ali otkrilo se da postoji rizik od intrauterinog zastoja u rastu. Osim toga, u novorođenčadi su opaženi znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress i hipoglikemija) kada su se beta-blokatori primjenjivali do porođaja. Ako se Timlatan primjenjuje do porođaja, potreban je pažljiv nadzor novorođenčeta tijekom prvih nekoliko dana života.

Sukladno tome, Timlatan se ne smije koristiti tijekom trudnoće (vidi dio 5.3.).

Dojenje

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, nije vjerojatno da se pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko u majčinom mlijeku izluči dovoljna količina lijeka da bi izazvao kliničke simptome beta-blokade u dojenčadi. Za smanjene sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko. Stoga se Timlatan ne smije primjenjivati u dojilja.

Plodnost

U provedenim studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ili timolol utječu na plodnost mužjaka ili ženki.

4.7. Utjecaj 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

Većina neželjenih reakcija vezanih uz primjenu latanoprostu odnosi se na poremećaje očnog sustava. Prema podacima iz proširene faze pivotalnog ispitivanja djelatnih tvari latanoprost/timolol, 16-20% bolesnika je razvilo 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 alergične reakcije.

Kao i drugi lokalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, timolol se apsorbira u sistemske cirkulaciju. To može uzrokovati slične neželjene učinke kao što je vidljivo sa sistemskim beta-blokirajućim agensima.

Incidencija sustavnih ADR-a nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Navedene nuspojave uključuju reakcije koje se vide unutar klase oftalmoloških beta-blokatora.

Tijekom kliničkih ispitivanja kombinacije latanoprost, timolol pojavile su se 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični prikaz nuspojava 1: Nuspojave zabilježene u latanoprost/timolol istraživanjima

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Psihijatrijski poremećaji				Halucinacije*
Poremećaji živčanog sustava			Glavobolja	
Poremećaji oka	Pojačana pigmentacija šarenice	Bol u oku, iritacija oka (uključujući pečenje, svrbež i peckanje)	Poremećaji rožnice, konjunktivitis, blefaritis, hiperemija oka, zamagljen vid, pojačano suženje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Kožni osip, svrbež	

*nuspojave zabilježene uz primjenu timolola

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

Za latanoprost to su:

Tablični prikaz nuspojava 2: latanoprost

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Herpetički keratitis
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica

Poremećaji oka	Promjene na trepavicama i velus dlačicama; na vjeđi oka (povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja trepavica); točkasti keratitis; periorbitalni edemi; iritis; uveitis; makularni edem uključujući cistoidni makularni edem; suho oko; keratitis; kornealni edem; kornealne erozije; trihijaza; cista šarenice; fotofobija; periorbitalne promjene i promjene na vjeđama koje rezultiraju produblivanjem sulkusa vjeđe; edem vjeđe; lokalizirana kožna reakcija na vjeđama; konjunktivalni pemfigoid+; tamnjenje kože u palpebralnom području
Srčani poremećaji	Angina; nestabilna angina; palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Astma; pogoršanje astme; dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina (manje često); povraćanje (manje često)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija; mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol u prsima

+ Može biti potencijalno povezano sa konzervansom benzalkonijevim kloridom

Za timolol to su:

Tablični prikaz nuspojava 3: timololmaleat (okularna primjena)

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Sistemske alergijske reakcije uključujući anafilaktičke reakcije, angioedem, urtikarije, lokalizirani i generalizirani osip, svrbež
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Gubitak pamćenja, nesanica, depresija, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	Cerebrovaskularni incident, cerebralna ishemija, omaglica, pogoršanje znakova i simptoma miastenije gravis, parestezija, glavobolja, sinkopa
Poremećaji oka	Odvajanje žilnice nakon operativnog zahvata filtracije (vidjeti dio 4.4), erozija rožnice, keratitis, dvoslika, smanjenje osjetljivosti rožnice, znakovi i simptomi okularne iritacije (npr. žarenje, peckanje, svrbež, suženje i crvenilo), suho oko, ptoza, blefaritis, zamagljeni vid
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus
Srčani poremećaji	Srčani arrest, srčano zatajenje, atrioventrikularni blok, kongestivno zatajenje srca, bol u prsima, aritmija, bradikardija, edem, palpitacije

Krvožilni poremećaji	Hladne ruke i noge, hipotenzija, Raynaudov fenomen
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Bronhospazam (pretežito u bolesnika s ranije postojećom bronhospastičkom bolesti), kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Bol u trbuhu, povraćanje, dijareja, suha usta, disgeuzija, dispepsija, mučnina
Poremećaji kožne i potkožnog tkiva	Osip kože, psorijaziformni osip, pogoršanje psorijaze, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Poremećaj seksualne funkcije, smanjen libido
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, umor

Slučajevi kalcifikacije rožnice su vrlo rijetko prijavljeni u bolesnika sa značajno oštećenim rožnicama 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju ljudi Timlatanom.

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

Osim iritacije očiju i konjunktivalne hiperemije, nisu poznate druge očne ili sistemske 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 mikrograma/kg u zdravih dobrovoljaca nije izazvala simptome, ali doza od 5,5 - 10 mikrograma/kg izazvala je mučninu, bol u trbuhu, 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: Beta-blokatori, pripravci za liječenje glaukoma
ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Timlatan 50 mikrograma/5 mg kapi za oko, otopina sastoji se od dvije komponente: latanoprost i timololmaleata. Te dvije komponente smanjuju povišeni intraokularni tlak (IOT) različitim mehanizmima djelovanja i kombinirano djelovanje doprinosi daljnjem sniženju IOT u usporedbi s bilo kojim sastojkom kad se koristi samostalno.

Latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je selektivni agonist prostanoidnih FP receptora 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 latanoprostom očiju majmuna, koji su bili podvrgnuti vađenju ekstrakapsularne leće nije utjecalo na retinalne krvne žile što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom. Latanoprost nije izazivao istjecanje fluorescentnog sredstva u stražnji segment pseudofakičnog ljudskog oka za vrijeme kratkotrajnog liječenja.

Timolol je beta-1 i beta-2 (neselektivni) blokator adrenergičnih receptora koji nema značajna intrinzička simpatomimetička djelovanja, izravno ne deprimira miokard niti ima stabilizirajući utjecaj na membrane. Timolol snižava intraokularni tlak smanjivanjem stvaranja vodice u cilijarnom epitelu. Točan mehanizam djelovanja nije jasno definiran, ali je vjerojatna inhibicija povećane sinteze cikličkog AMP-a izazvana endogenom 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.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci

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

Postojeći podaci ukazuju da doziranje navečer može biti djelotvornije za snižavanje intraokularnog tlaka od jutarnjeg doziranja. Međutim, kad se razmatra preporučivanje za jutarnje ili večernje doziranje, treba uzeti u obzir način života bolesnika i njihovu mogućnost pridržavanja.

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Latanoprost

Apsorpcija

Latanoprost je izopropil ester prethodnik lijeka (prolijek) koji nije aktivan sam po sebi, ali nakon hidrolize esterazom u rožnici u kiselinu latanopropa, postaje biološki aktivan. Prolijek 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 latanopropa. Nakon topikalne primjene na majmunima, latanoprost se raspoređuje prvenstveno u prednji segment oka, u spojnice i u očne kapke.

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

Praktički nema metabolizma kiseline latanopropa u oku. Glavnina metabolizma 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 biološku aktivnost i izlučuju se prvenstveno u urin.

Timolol

Apsorpcija

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

Distribucija

Poluvrijeme života timolola u plazmi je oko 6 sati.

Biotransformacija i eliminacija

Timolol se ekstenzivno metabolizira u jetri. Metaboliti se izlučuju u urin zajedno sa nešto nepromijenjenog timolola.

Timlatan

Nisu uočene farmakokinetičke interakcije između latanopropa i timolola, iako su se javile približno dvostruke koncentracije kiseline latanopropa u očnoj vodici 1 - 4 sata nakon primjene Timlatana u usporedbi s monoterapijom.

5.3. Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Očna i sistemska neškodljivost, tj. sigurnosni profil primjene obje komponente Timlatan kapi već je dobro poznat. Nisu uočena očna ili sistemska neželjena djelovanja na kunićima koji su liječeni topikalno s fiksnom kombinacijom ili s istovremeno davanim oftalmološkim otopinama latanopropa i timolola. Ispitivanje farmakološke neškodljivosti, genotoksičnosti i karcinogenosti sa svakom komponentom nisu pokazala poseban rizik za ljude. Latanoprost nije utjecao na zacjeljivanje rane na rožnici na oku kunića, dok je timolol inhibirao proces na oku kunića i majmuna kad je davan češće od jednom dnevno.

Nisu uočeni učinci latanopropa na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na štakorima niti teratogeni potencijal u ispitivanjima na štakorima i kunićima. U ispitivanju embriotoksičnosti u štakora, ona nije primijećena pri intravenskim dozama višim od 250

mikrograma/ka/dan. Međutim latanoprost u dozama od 5 mikrograma/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

natrijev klorid
benzalkonijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
natrijev hidroksid (za korigiranje pH)
kloridna kiselina, 1M (za korigiranje pH)
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

In vitro ispitivanja utvrdila su taloženje u slučaju miješanja Timlatana s kapima za oči koje sadrže tiomersal. Ako se takvi lijekovi koriste s Timlatanom, kapi za oči se daju s vremenskim razmakom od najmanje pet minuta.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

Nakon prvog otvaranja bočice – 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (od 2- 8 °C).

Otvorena bočica: Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 prozirna bočica s prozirnim plastičnim umetkom za kapanje i s bijelim plastičnim zatvaračem.

1 bočica s 2,5 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-163082858

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.03.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. lipnja 2022.