

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110768
Разрешение №	62775 / 19-06-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тимлатан 50 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор
Timlatan 50 micrograms/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 50 микрограма латанопрост (latanoprost) и 6,8 mg тимололов малеат (timolol maleate), еквивалентен на 5 mg тимолол.

Една капка съдържа приблизително 1,5 микрограма латанопрост и 150 микрограма тимолол.

Помощно вещество с известно действие: бензалкониев хлорид 0,2 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор

Разтворът е бистра безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаляване на повишеното вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома и очна хипертония, при които отговорът към локално приложени бета-блокери или простагландинови аналози е незадоволителен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително в старческа възраст)

Препоръчваната терапия е една капка в засегнатото око (очи) един път дневно.

Ако се пропусне една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по обичайния начин. Дозата не бива да превишава една капка в засегнатото око (очи) дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и юноши не са установени.

Начин на приложение

Контактните лещи трябва да се свалят преди прилагане на капките за очи и могат да се поставят отново след 15 минути (вж. точка 4.4).

Ако се използва повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, лекарствените продукти трябва да се прилагат през интервал от най-малко пет минути.

При назолакримална оклузия или затваряне на клепачите за 2 минути се намалява системната абсорбция. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и до повишаване на локалната активност.

4.3 Противопоказания

Тимлатан е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



- Реактивно респираторно заболяване, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, сино-атриален блок втора или трета степен атрио-вентрикуларен блок, който не е контролиран чрез пейсмейкър, изразена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Системни ефекти:

Подобно на други локално прилагани очни лекарства, Тимлатан се резорбира системно. Поради бета-адренергичния компонент тимолол, могат да се проявят същите сърдечно-съдови, белодробни и други нежелани реакции, като тези, наблюдавани при системно приложени бета-адренергични блокери.

Честотата на системни нежелани лекарствени реакции (НЛР) след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. За да се намали системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Сърдечно-съдови нарушения:

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, ангина на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и лечение на хипертония с бета-блокери трябва да бъде внимателно оценено и трябва да се обмисли лечение с други активни вещества. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания трябва да се следят за признаци на влошаване на тези заболявания и на нежеланите реакции.

Поради отрицателния ефект на бета-блокерите върху проводното време, те трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с първа степен на сърдечен блок.

След прилагане на тимолол са съобщавани реакции от страна на сърцето и рядко, смърт поради сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения:

Пациенти с тежки периферни смущения/нарушения на кръвообращението (т.е. тежки форми на болест на Рейно (*Raynaud's disease*) или синдром на Рейно (*Raynaud's syndrome*)) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Респираторни нарушения:

Има съобщения за респираторни реакции след прилагане на офталмологични бета-блокери, включително дължаща се на бронхоспазм смърт при пациенти с астма.

Тимлатан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), и то само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

Хипогликемия/диабет:

Бета-блокерите трябва да се прилагат внимателно при пациенти със спонтанна хипогликемия или при пациенти с нестабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокерите могат също да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

Заболявания на роговицата:

Офталмологичните бета блокери могат да предизвикат сухота в очите. Пациенти със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани внимателно.

Други бета-блокери:

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти от системна бета-блокада, могат да бъдат потенцирани, когато тимолол се прилага на пациентите, които вече приемат системен бета-



блокер. Отговорът на тези пациенти трябва да бъде наблюдаван внимателно. Не се препоръчва използването на два локални бета-адренергични блокери (вж. точка 4.5).

Анафилактични реакции:

По време на лечение с бета-блокери, пациенти с анамнеза за атопична алергия или анамнеза за тежка анафилактична реакция към различни алергени могат да реагират по-остро на повтарящата се употреба на тези алергени и да нямат отговор на обичайните дози адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.

Отлепване на хориоидеята:

Има съобщения за отлепване на хориоидеята при прилагане на лечение, потискащо продукцията на вътреочна течност (напр. тимолол, ацетазоламид), след филтриращи процедури.

Хирургична анестезия:

Офталмологичните бета-блокери могат да блокират системните ефекти на бета-агонисти, например адреналин. Анестезиологът трябва да бъде уведомен, ако пациентът приема тимолол.

Съпътстваща терапия:

Тимолол може да взаимодейства с други лекарства, вижте точка 4.5.

Други простагландинови аналози:

Не се препоръчва едновременното използване на два или повече простагландини, простагландинови аналози или простагландинови производни (вж.точка 4.5).

Промени в пигментацията на ириса:

Латанопрост може постепенно да промени цвета на очите, като повишава количеството на кафяв пигмент в ириса. Подобно на установеното при капки за очи латанопрост, при 16-20% от всички пациенти, лекувани с латанопрост/тимолол, е наблюдавана увеличена пигментация на ириса в рамките на една година (основаващо се на фотографии). Този ефект е бил наблюдаван предимно при пациенти със смесено оцветени ириси, т.е. зелено-кафяви, жълто-кафяви или синьо/сиво-кафяви и се дължи на повишеното съдържание на меланин в меланоцитите на стромата на ириса. Обикновено кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на засегнатите очи, но целият ирис или части от него може да станат по-кафяви. В клинични проучвания по време на две годишно лечение с латанопрост, такава промяна е била наблюдавана рядко при пациенти с хомогенно сини, сиви, зелени или кафяви очи.

Промяната в цвета на ириса се проявява бавно и може да бъде незабележима в течение на няколко месеца или години и не е била свързана с някакъв симптом или патологични промени.

След прекратяване на лечението не е наблюдавано по-нататъшно увеличение на кафявия пигмент на ириса, но настъпила промяна в цвета може да бъде постоянна.

Нито невусите, нито точиците върху ириса са били повлияни от лечението.

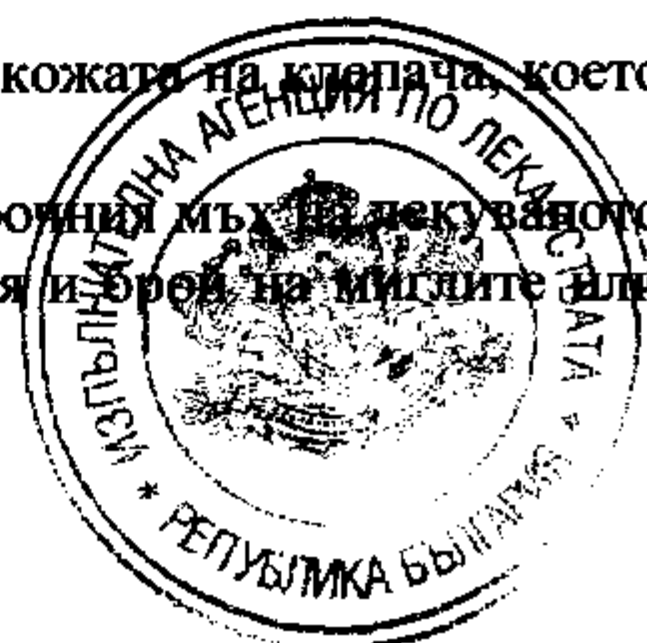
Не е било наблюдавано кумулиране на пигмент в трабекуларната мрежа или другаде в предната камера, но пациентите трябва да се изследват редовно и в зависимост от клиничното състояние лечението може да бъде прекратено, ако последва увеличаване на пигментацията на ириса.

Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможността за промяна в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до трайна хетерохромия.

Промени в клепача и миглите:

Във връзка с употребата на латанопрост се съобщава за потъмняване на кожата на клепача, което може да е обратимо.

Латанопрост може постепенно да предизвика промени в миглите и околооочния мърмък на лекуваното око. Тези промени включват увеличена дължина, дебелина, пигментация и брой на миглите или



фините косъмчета, както и израстване на миглите в неправилна посока. Промените в миглите са обратими след спиране на лечението.

Периорбитално обезцветяване на кожата:

Наблюдава се и периорбитално обезцветяване на кожата, свързано с приложението на латанопрост, като повечето съобщения се отнасят до пациенти от японски произход. Опитът показва, че периорбиталното обезцветяване на кожата не е постоянно и в някои случаи е било обратимо по време на лечението с латанопрост.

Глаукома:

Няма документиран опит с латанопрост при възпалителна, неоваскуларна, или хронична закритоъгълна глаукома, при откритоъгълна глаукома при пациенти с псевдофакия и при пигментна глаукома.

Латанопрост има съвсем слаб или никакъв ефект върху зеницата, но няма документиран опит при остри атаки от закритоъгълна глаукома. Поради това, при тези състояния се препоръчва Тимлатан да се прилага внимателно до натрупването на повече опит.

Херпетичен кератит:

Латанопрост трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за херпетичен кератит и трябва да се избягва в случаи на активен херпес симплекс кератит и при пациенти с анамнеза за рецидивиращ херпетичен кератит, особено свързан с употребата на простагландинови аналози.

Макулен едем

Има съобщения за макулен едем, включително кистоиден макулен едем, по време на лечение с латанопрост. Тези съобщения са главно при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна капсула на лещата или при пациенти с известен риск от макулен едем. При такива пациенти Тимлатан трябва да се използва внимателно.

Консервант/ контактни лещи:

Тимлатан съдържа 0,006 mg бензалкониев хлорид във всяка капка, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml.

Бензалкониевият хлорид може да се абсорбира от меките контактни лещи и може да промени цвета на лещите. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да свалят контактните лещи преди употребата на това лекарство и да изчакат поне 15 минути преди да ги поставят отново (вижте точка 4.2).

Бензалкониевият хлорид може също да причини дразнене на очите, особено ако пациентите имат „сухо око“ или нарушение на роговицата. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да говорят с лекар ако имат необичайно усещане в окото, като парене или болка в окото след употребата на това лекарство. Пациентите трябва да бъдат проследявани в случай на продължителна употреба.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействието на Тимлатан с определен медицински продукт.

Има съобщения за парадоксално повишаване на вътреочното налягане след едновременно офталмологично приложение на два простагландинови аналога. Поради това, не се препоръчва употребата на два или повече простагландина, простагландинови аналога или простагландинови производни.

Съществува възможност за адитивни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато разтвор на офталмологични бета-блокери се приложи заедно с перорални калциеви антагонисти, бета-адренергични блокери, антиаритмични средства (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин.



Докладвана е потенцирана системна бета-блокада (напр. намален сърдечен ритъм, депресия) по време на комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада може да се усилят, когато Тимлатан се прилага на пациенти, които вече приемат перорален бета-блокатор, а употребата на два или повече локални бета-блокери не се препоръчва.

Понякога се съобщава за мидриаза, в резултат на съвместното приложение на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинерфрин).

Хипертоничната реакция при внезапно прекратяване на лечение с клонидин може да бъде потенцирана от бета-блокери.

Бета-блокери могат да засилят хипогликемичния ефект на антидиабетичните средства. Бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на хипогликемия (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Латанопрост:

Няма достатъчно данни за употребата на латанопрост при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Тимолол:

Няма достатъчно данни за употреба на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е очевидно необходимо. За да се намали системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Епидемиологични проучвания не са показали поява на малформации, но показват риск за задържане на вътреутробното развитие, когато бета-блокери се приемат перорално. В допълнение, признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) са били наблюдавани при новородени, когато бета-блокери са били прилагани преди раждането. Ако Тимлатан е приеман преди раждането, новороденото трябва да бъде внимателно наблюдавано през първите дни след раждането.

Следователно Тимлатан не трябва да се използва по време на бременност (вж. точка 5.3)

Кърмене

Бета-блокери се екскретират в кърмата. Въпреки това, при тимолол в терапевтични дози в капките за очи не е вероятно достатъчно количество да премине в кърмата, за да предизвика клинични симптоми на бета-блокада при детето. За да се намали системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Латанопрост и неговите метаболити могат да преминат в кърмата.

Поради това Тимлатан не трябва да се използва при жени, които кърмят.

Фертилитет

Нито латанопрост нито тимолол при проучвания при животни не са показали да имат някакъв ефект върху мъжкия или женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Латанопрост/тимолол повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Прилагането на капките за очи може да предизвика преходно замъгляване на зрението (вж. точка 4.8). Докато не изчезне, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции на латанопрост са свързани с нарушения на зрителната система. В данните от разширената фаза на основните проучвания с латанопрост/тимолол, при 16-20% от пациентите е наблюдавана увеличена пигментация на ириса, която може да бъде постоянна. В едно отворено 5-годишно проучване за безопасност с латанопрост, при 33% от пациентите е наблюдавана увеличена пигментация на ириса (вж. точка 4.4). Другите очни нежелани реакции по принцип са преходни и възникват след прилагане на доза. За тимолол най-сериозните нежелани реакции са системни, включващи брадикардия, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, бронхоспазм и алергични реакции.

Като при останалите офталмологични продукти за локално приложение, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да причини нежелани реакции, подобни на тези при системните бета-блокери. Честотата на системните НЛР след локално приложение в окото е по-ниска в сравнение с тази при системно приложение. Изброените нежелани реакции включват реакции, характерни за класа бета-блокери употребявани в офталмологията.

Нежеланите реакции, свързани с лечението и наблюдавани в клинични проучвания с латанопрост/тимолол са изброени по-долу.

Нежеланите реакции са групирани по честота, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции наблюдавани при проучвания с латанопрост/тимолол

Системо- органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Конюнктивит	
Нарушения на нервната система			Главоболие	
Нарушения на очите	Хиперпигментац ия на ириса	Болка в окото, очно дразнене (включително парене, сърбеж, усещане за чуждо тяло)	Нарушения на роговицата, блефарит, очна хиперемия, замъглено зрение, повишено сълзоотделяне	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, пруритус	

Допълнителни нежелани реакции, специфични за употребата на отделните компоненти на лекарствения продукт, са съобщени в клинични проучвания или спонтанни съобщения или в наличната литература.

За латанопрост, те са:



Таблица 2 Нежелани реакции: Латанопрол

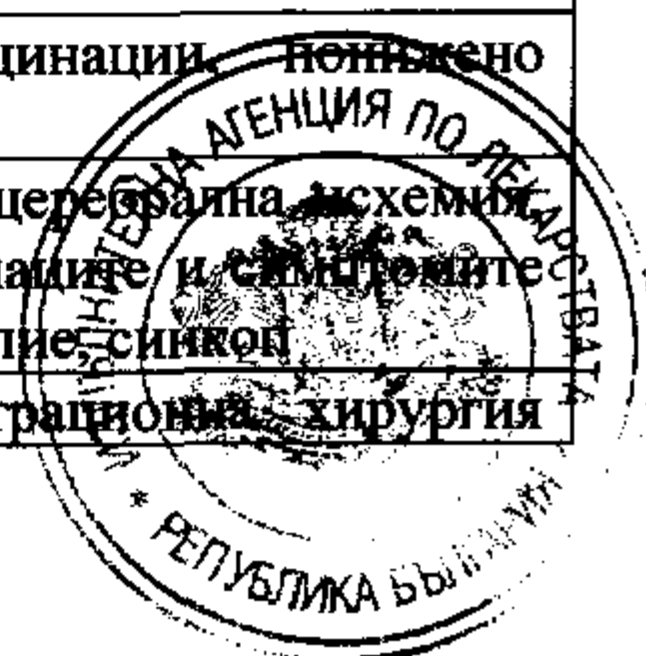
Системо-органен клас	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Очен херпес
Нарушения на нервната система		Замаяност
Нарушения на очите		Блефарална пигментация; промени в миглите; хиперпигментация на миглите; удебеляване на миглите; промени в малките косъмчета на клепача; растеж на миглите; точковиден кератит, периорбитален едем; ирит; увеит; макулен едем, включително кистоиден макулен едем; сухо око; кератит; едем на роговицата; ерозия на роговицата; трихиаза; киста на ириса; фотофобия; по-дълбок клепачен сулкус (периорбитални промени и промени на клепача, водещи до задълбочаване на клепачната гънка); едем на клепача; псевдопемфигоид на очната конюнктива ⁺
Сърдечни нарушения		Стенокардия; нестабилна стенокардия; палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Астма; обостряне на астма; диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене; повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Локализирана кожна реакция на клепачите
Мускулноскелетни и нарушения на съединителната тъкан		Миалгия; артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка в гърдите.

⁺ Могат да бъдат потенциално свързани с консерванта бензалкониев хлорид

За тимолол, те са:

Таблица 3 Нежелани реакции: Тимололов малеат (очно приложение)

Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система	Системни алергични реакции, включително анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, пруритус,
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия
Психични нарушения	Безсъние, депресия, кошмари, халюцинации, понижено либидо
Нарушения на нервната система	Амнезия, цереброваскуларен инцидент, церебрална исхемия, замаяност, дисгеузия, засилване на признаците и симптомите на миастения гравис, парестезия, главоболие, синкоп
Нарушения на очите	Отлепване на хориоидеята след филтрационна хирургия



	(вижте точка 4.4), ерозия на роговицата, кератит, диплопия, признаци и симптоми на очно дразнене (напр. парене), сухота в очите, болка в очите, сърбеж в очите, птоза на клепача, хипоестезия на окото, блефарит, замъглено зрение, повишена лакримация, очна хиперемия
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, атрио-вентрикуларен блок, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гърдите, аритмия, брадикардия, оток, палпитации
Съдови нарушения	Студени крайници, хипотония, феномен на Рейно
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхоспазм (главно при пациенти със съществуващо бронхо-спастично заболяване), кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, повръщане, диария, сухота в устата, диспепсия, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, псориазиформен дерматит, псориазис, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, умора

Много рядко са съобщавани случаи на калцификации на роговицата при някои пациенти със значително увредени роговици във връзка с капките за очи, съдържащи фосфати.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8,
1303 София,
тел.: +35928903417,
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма налични данни при хора за предозиране с Тимлатан.

Симптоми

Симптомите на системно предозиране с тимолол са: брадикардия, хипотония, бронхоспазм и сърдечен арест.

Освен очно дразнене и хиперемия на конюнктивата, не са известни други очни или системни нежелани ефекти при предозиране на латанопрол.

Лечение

Ако се появят симптоми на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.



Ако се погълне случайно, следната информация може да бъде полезна:

Проучвания са показали, че тимолол не се диализира лесно. Стомашен лаваж ако е необходимо.

Латанопрост се метаболизира в значителна степен по време на първото преминаване през черния дроб. При здрави доброволци, интравенозна инфузия на 3 микрограма/kg не е предизвикало никакви симптоми, но доза от 5,5-10 микрограма/kg предизвиква гадене, коремна болка, замаяност, умора, горещи вълни и изпотяване. Тези събития са били леки до умерено тежки и са преминавали без лечение в рамките на 4 часа след прекратяване на инфузията.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: офталмологични бета-блокери – тимолол, комбинации

ATC код: S01ED51

Механизъм на действие

Тимлатан 50 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор се състои от два компонента: латанопрост и тимололов малеат. Тези два компонента намаляват повишеното вътреочно налягане (ВОН) по различен механизъм на действие и комбинираният ефект води до допълнително понижение на ВОН, в сравнение с всяко от съединенията, приложено самостоятелно.

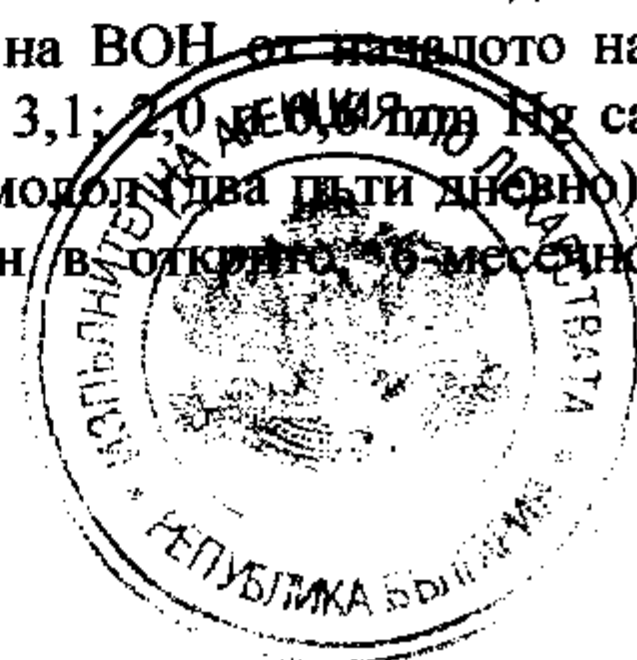
Латанопрост, аналог на простагландин $F_{2\alpha}$, е селективен агонист на рецептора на простаноид FP , който намалява ВОН като увеличава оттока на вътреочна течност. Основният механизъм на действие е увеличеният увео-склерален отток. Допълнително има съобщения за известно увеличение на капацитета за отток (намаляване на трабекуларната резистентност на оттока) при хора. Латанопрост няма значим ефект върху образуването на вътреочна течност, бариерата кръв-вътреочна течност или вътреочната циркулация на кръвта. Хронично приложение на латанопрост в очите на маймуна, която е претърпяла екстракапсулна екстракция на лещата, не е повлияло кръвоносните съдове на ретината, което е било определено посредством флуоресцентна ангиография. При краткосрочно лечение, латанопрост не е причинил излив на флуоресцин в задния очен сегмент на очите при пациенти с псевдофакия.

Тимолол е бета-1 и бета-2 (не-селективен), блокиращ адренергичния рецептор агент, който няма съществена вътрешна симпатикомиметична активност, директно потискащо миокарда действие или мембрано-стабилизираща активност. Тимолол намалява ВОН като понижава образуването на вътреочна течност в цилиарния епител. Точният механизъм на действие не е ясно установен, но се предполага инхибиране на предизвикания от ендогенна бета-адренергична стимулация засилен синтез на цикличен АМФ. Не е установено значимо влияние на тимолол върху пропускливостта на бариерата кръв-вътреочна течност за плазмени протеини. При зайци тимолол е бил без ефект върху регионалния очен кръвоток след хронично третиране.

Фармакодинамични ефекти

Клинични ефекти

В проучвания за установяване на дозата, латанопрост/тимолол е предизвикал значимо по-големи понижения в средното денонощно ВОН, в сравнение с латанопрост и тимолол, приложени веднъж дневно като монотерапия. В две добре контролирани, двойно-маскирани, 6-месечни клинични проучвания, понижаващият ВОН ефект на латанопрост/тимолол е бил сравнен с монотерапия с латанопрост и тимолол при пациенти с ВОН най-малко 25 mm Hg или по-голямо. След 2-4 седмична въвеждаща терапия с тимолол (5 mm Hg средно понижение на ВОН от началото на проучването), допълнителни понижения на средното денонощно ВОН с 3,1; 2,0 и 0,8 mm Hg са били наблюдавани след 6 месеца лечение съответно с латанопрост и тимолол (два пъти дневно). Понижаващият ВОН ефект на латанопрост/тимолол е бил поддържан в открито 6-месечно продължение на тези проучвания.



Съществуващите данни предполагат, че вечерното приложение може по-ефективно да понижи ВОН, отколкото сутрешното приложение. Независимо от това, когато се преценява препоръчването на вечерно или сутрешно приложение, трябва да се отдели достатъчно внимание на начина на живот на пациента и възможната им съгласуваност.

В случай на недостатъчна ефикасност на фиксираната комбинация, трябва да се има предвид, че резултати от проучвания показват, че използването на нефиксирано приложение на тимолол два пъти дневно и латанопрост веднъж дневно, може да бъде също ефикасно.

Началото на действието на латанопрост/тимолол е в рамките на един час, а максималният ефект се проявява след шест до осем часа. При многократно приложение е установен адекватен понижаващ ВОН ефект до 24 часа след дозиране

5.2 Фармакокинетични свойства

Латанопрост

Абсорбция

Латанопрост е изопропилов естерен лекарствен прекурсор, сам по себе си неактивен, но след хидролиза от естерази в роговицата до киселината на латанопрост става биологично активен. Лекарственият прекурсор се резорбира добре през роговицата и цялото количество, което навлезе във вътреочната течност се хидролизира по време на преминаването си през роговицата.

Разпределение

Проучвания при хора показват, че максималната концентрация във вътреочната течност, приблизително 15-30 ng/ml, се достига около 2 часа след локалното самостоятелно приложение на латанопрост. След локално приложение при маймуни, латанопрост се разпределя основно в предния очен сегмент, конюнктивата и клепачите.

Киселината на латанопрост има плазмен клирънс 0,40 l/h/kg и малък обем на разпределение 0,16 l/kg, което води до кратко време на полуживот в плазмата - 17 минути. След локално очно приложение системната бионаличност на киселината на латанопрост е 45%. Киселината на латанопрост се свързва в 87% с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

Киселината на латанопрост практически не се метаболизира в окото. Метаболизирането се извършва главно в черния дроб. При опити върху животни главните метаболити - 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор метаболитите, нямат или имат само слаба биологична активност и се екскретират предимно с урината.

Тимолол

Абсорбция и разпределение

Максималната концентрация на тимолол във вътреочната течност се достига около 1 час след локално приложение на капки за очи. Част от дозата се резорбира системно и максимална плазмена концентрация от 1 ng/ml се достига 10-20 минути след локалното прилагане на една капка за очи на всяко око веднъж дневно (300 микрограма/ден).

Биотрансформация

Времето на полуживот на тимолол в плазмата е около 6 часа. Тимолол в значителна степен се метаболизира в черния дроб.

Елиминиране

Метаболитите се екскретират с урината заедно с известно количество непроменен тимолол.

Латанопрост/тимолол

Фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие



Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между латанопрост и тимолол, въпреки че в сравнение с монотерапията, 1-4 часа след прилагане на латанопрост/тимолол е налице 2 пъти по-висока концентрация на киселината на латанопрост във вътреочната течност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Профилът на очната и системната безопасност на индивидуалните компоненти е добре установен. Не са наблюдавани нежелани очни или системни ефекти у зайци, локално третирани с фиксирана комбинация или с едновременно приложени очни разтвори на латанопрост и тимолол. Проучвания за фармакологична, генотоксична и карциногенна безопасност с всеки от компонентите разкриват липсата на особен риск при хора. Латанопрост не повлиява заздравяването на рана на роговицата в око на заек, докато тимолол инхибира този процес в очи на заек и маймуна, когато се прилага по-често от веднъж дневно.

По отношение на латанопрост, не са били установени ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове, както и тератогенна активност при плъхове и зайци. При плъхове не е установена ембриотоксичност след интравенозни дози до 250 micrograms/kg/ден. Независимо от това, при зайци след интравенозни дози от 5 микрограма/kg/ден (около 100 пъти клиничната доза) или по-големи, латанопрост е предизвикал ембриофетална токсичност, характеризираща се с повишена честота на късна резорбция и аборт, както и с намалено тегло на фетуса. Тимолол не е показал ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове или тератогенна активност при мишки, плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Бензалкониев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев хидрогенфосфат додекахидрат
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина 1M (за корекция на pH)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Проучвания *in vitro* са показали, че настъпва преципитация, когато съдържащи тиомерсал капки за очи се смесят с Тимлатан. Ако такива лекарства се използват заедно с Тимлатан, капките за очи трябва да се прилагат през интервал от най-малко 5 минути.

6.3 Срок на годност

36 месеца
След първо отваряне на бутилката - 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Отворена бутилка: Да се съхранява под 25° C.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни бутилки от полиетилен ниска плътност (LDPE) с капкомер от прозрачен полиетилен ниска плътност (LDPE) и бяла капачка на винт от полиетилен висока плътност (HDPE).

Съдържание на 1 опаковка:



1 x 2,5 ml; 3 x 2,5 ml; 6 x 2,5 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110468

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.08.2011

Дата на последно подновяване: 08.06.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2023

