

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Latanoprost/Timolol Aurovitas 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a timololi maleas 6,8 mg, což odpovídá timololum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: benzalkonium-chlorid 0,2 mg/ml a fosfáty 6,31 mg/ml, což odpovídá 0,2 mg v jedné kapce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Roztok je čirá bezbarvá tekutina.

pH 5,5 – 6,5; osmolalita: 270 - 330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Latanoprost/Timolol Aurovitas je indikován u dospělých (včetně starších pacientů) ke snížení nitroočního tlaku (IOP) u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí s nedostatečnou odpovědí na léčbu lokálními betablokátory nebo analogy prostaglandinů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších pacientů):

Doporučuje se kapat jednu kapku jedenkrát denně do postiženého oka (očí).

Pokud se jedna dávka vynechá, léčba má pokračovat následující obvyklou dávkou. Dávka nemá překročit jednu kapku do postiženého oka (očí) jedenkrát denně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání dětem a dospívajícím nebyla dosud stanovena.

Způsob podání:

Kontaktní čočky se musí před podáním vyjmout a po 15 minutách se mohou opět nasadit (viz bod 4.4).

Podává-li se více než jeden lokálně působící oční přípravek, je třeba mezi jednotlivými přípravky zachovat časový odstup nejméně pět minut.

Při použití nasolakrimální okluze nebo při zavření očí na 2 minuty se snižuje systémová absorpce. Díky tomu se sníží systémové nežádoucí účinky a zvýší lokální účinnost.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Latanoprost/Timolol Aurovitas je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale i v anamnéze, závažným chronickým obstrukčním onemocněním plic;
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, atrioventrikulární blokádou II. nebo III. stupně, který není pod kontrolou pacemakerem, zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem;
- hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Latanoprost/timolol se jako jiné lokálně podávané oční přípravky vstřebává systémově. Vzhledem k obsahu beta-adrenergní složky – timololu – se mohou objevit stejné typy kardiovaskulárních, plicních a dalších nežádoucích účinků, jaké se projevují při systémově podaných beta--adrenergních blokátorech. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém podání do oka je nižší než po systémovém podání. Jak snížit systémovou absorpci, viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. onemocnění koronárních tepen srdce, Prinzmetalova angína a srdeční selhání) a hypotenzí je nutné kriticky posoudit léčbu beta-blokátory a zvážit léčbu jiným léčivem. Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním musí být sledováni, jestli se u nich neprojevují známky zhoršování těchto nemocí a známky nežádoucích reakcí.

Pacientům se srdečním blokem prvního stupně se beta-blokátory vzhledem k negativnímu účinku na rychlost vedení vzruchu mají podávat jen s opatrností.

Po podání timololu byly hlášeny srdeční poruchy a vzácně i úmrtí ve spojitosti se srdečním selháním.

Cévní poruchy

Pacienti s poruchami/onemocněním periferního oběhu závažného charakteru (t.j. závažná forma Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) musí být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

Po podání některých očních beta-blokátorů byly u pacientů s astmatem pozorovány respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí způsobeného bronchospasmem. Latanoprost/timolol se má podávat opatrně pacientům s mírnou až středně závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a to jen v případě, kdy potenciální benefit převáží nad potenciálními riziky.

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Beta-blokátory se mají podávat s opatrností pacientům se sklonem ke spontánní hypoglykémii nebo pacientům s nestabilním diabetem, protože beta-blokátory mohou maskovat příznaky a projevy akutní hypoglykemie.

Hypertyreóza

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreózy.

Korneální choroby

Oční beta-blokátory mohou způsobovat suchost očí. Pacienti s onemocněním rohovky se musí léčit s opatrností.

Ostatní beta-blokátory

Účinek na nitrooční tlak nebo známé účinky systémové blokady beta-adrenergních receptorů mohou být zesíleny, když je timolol podán pacientovi, který již užívá systémové beta-blokátory. Odpověď těchto pacientů na léčbu se musí pečlivě sledovat. Použití dvou topických beta-blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Během používání beta-blokátorů pacienti s anamnézou atopie nebo závažných anafylaktických reakcí na různé alergeny mohou být reaktivnější na opakované vystavení takovým alergenům a neodpovídat na běžné dávky epinefrinu používané při léčbě anafylaktických reakcí.

Odloučení cévnatky

V souvislosti s podáváním vodných roztoků léků snižujících oční tlak (např. timolol, acetazolamid) bylo popsáno odloučení cévnatky po filtračních operacích.

Chirurgická anestezie

Oftalmologické přípravky blokující beta-adrenergní receptory mohou blokovat účinek systémových beta-agonistů např. epinefrinu. Anesteziolog musí být informován, pokud pacient dostává timolol.

Souběžná léčba

Timolol může interagovat s jinými léky – viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce.

Další analoga prostaglandinu

Souběžné použití dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pigmentové změny duhovky

Latanoprost může postupně měnit barvu oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Podobně jako u očních kapek obsahujících latanoprost byla zvýšená pigmentace oka pozorována u 16-20 % pacientů léčených latanoprostem/timololem po dobu až 1 roku (vyhodnoceno z fotografií). Tento účinek, který je způsoben zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. zeleno-hnědou, žluto-hnědou nebo modro/šedo-hnědou. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka a celá duhovka nebo některé její partie mohou zhnědnout. U pacientů s homogenně modrými, šedými, zelenými nebo hnědými očima byla během dvouleté léčby latanoprostem v rámci klinických studií pozorována změna pigmentace pouze vzácně.

Změna barvy duhovky nastává postupně a nemusí být zřetelná po dobu několika měsíců až let. Tato změna pigmentace nebyla doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými změnami.

Po ukončení léčby nebyl pozorován další nárůst množství hnědého pigmentu v duhovce, výsledná barva duhovky však může být trvalá.

Léčba neovlivnila pigmentové névy ani pigmentové shluky na duhovce.

Nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trámčiny, ani v oblasti jiných struktur přední komory oka. Přesto však musí být pacienti pravidelně kontrolováni a v závislosti na klinickém stavu může být léčba ukončena, jestliže dojde k zvýšené pigmentaci duhovky.

Před začátkem léčby mají být pacienti informováni o možnosti změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

Změny očního víčka a řas

V souvislosti s použitím latanoprostu bylo hlášeno ztmavnutí kůže očního víčka, které může být reverzibilní. Latanoprost může postupně měnit řasy a chloupky na léčeném oku; tyto změny zahrnují prodloužení, zesílení, pigmentaci a nárůst počtu řas nebo chloupků a špatný směr růstu řas. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Glaukom

S aplikací latanoprostu u zánětlivého, neovaskulárního nebo chronického glaukomu s uzavřeným úhlem,

glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu nejsou zkušenosti.

Latanoprost neovlivňuje zornici nebo jen nepatrně, s jeho podáváním u akutního záchvatu o glaukomu s uzavřeným úhlem však nejsou zatím žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat latanoprost/timolol s opatrností do té doby, než bude k dispozici více zkušeností.

Herpetická keratitida

Latanoprost je nutné používat s opatrností u pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analog prostaglandinu.

Makulární edém

Během léčby latanoprostem byl popsán makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Tyto údaje se většinou objevily u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s roztržením zadního pouzdra oční čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému. U těchto pacientů je třeba používat přípravek Latanoprost/Timolol s opatrností.

Konzervační látky

Přípravek Latanoprost/Timolol Aurovitas obsahuje jako pomocnou látku benzalkonium-chlorid, což je běžně používané konzervační činidlo oftalmologických přípravků. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Informace pro uživatele kontaktních čoček

Kontaktní čočky mohou vstřebávat benzalkonium-chlorid, o kterém je známo, že mění zbarvení měkkých kontaktních čoček, a proto je nutné čočky před použitím očních kapek přípravku Latanoprost/Timolol Aurovitas vyjmout a po 15 minutách je možné je opět vrátit do oka (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné zvláštní studie lékových interakcí s očními kapkami latanoprostem/timololem nebyly provedeny.

Po souběžném očním podání dvou analog prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se použití dvou a více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

Pokud se roztok očních beta-blokátorů podává společně s perorálními blokátory kalciového kanálu, blokátory beta-adrenergických receptorů, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitalisovými glykosidy, parasympatomimetiky, nebo guanethidinem, existuje potenciální riziko aditivního účinku, které vede k hypotenzi a/nebo zjevné bradykardii.

Během kombinované léčby s inhibitory CYP2D6 (např. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem byla hlášena zesílená systémová blokáda beta-adrenergických receptorů (např. zpomalení srdečního tepu, deprese).

Účinek na nitrooční tlak nebo na známé účinky systémových beta-blokátorů mohou být zesíleny při podání přípravku Latanoprost/Timolol Aurovitas pacientům, kteří současně používají perorální beta-adrenergické blokátory; užití dvou nebo více topických beta-adrenergických blokátorů se nedoporučuje.

Občas byla hlášena mydriáza způsobená souběžným podáním očních beta-blokátorů a epinefrinu adrenalinu

Hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu může být zesílena současným podáváním beta-blokátorů.

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemizující účinek antidiabetik. Beta-blokátory mohou maskovat příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Latanoprost:

Údaje o podávání latanoprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Timolol:

Nejsou k dispozici dostačující údaje pro používání timololu u těhotných žen. Pokud to není jednoznačně nutné, nemá se timolol používat během těhotenství. Jak snížit systémovou absorpci, viz bod 4.2.

Epidemiologické studie neodhalily malformační účinky, ale ukázaly riziko zpomalení nitroděložního růstu při perorálním podání beta-blokátorů. Dále byly u novorozenců pozorovány příznaky a projevy beta-blokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykémie), pokud byly beta-blokátory podávány až do porodu. Pokud je latanoprost/timolol podáván až do porodu, novorozenec musí být během prvních dní života pečlivě monitorován.

Proto se latanoprost/timolol nemá používat během těhotenství (viz bod 5.3).

Kojení

Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách není pravděpodobné, že by množství přítomné v mateřském mléce bylo dostatečné na vyvolání klinických příznaků u dítěte. Jak snížit systémovou absorpci, viz bod 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity se mohou vylučovat do mateřského mléka. Kojící ženy proto nemají latanoprost/timolol používat.

Fertilita

U latanoprostu ani timololu nebyl ve studiích se zvířaty zjištěn žádný účinek na samčí či samičí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Latanoprost/Timolol Aurovitas má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Podobně jako u ostatních očních přípravků může podávání očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění. Dokud tyto účinky nevymizí, pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků se u latanoprostu vztahuje k oku. Na základě údajů z prodloužených fází pivotních klinických studií s latanoprostem/timololem se u 16-20 % ze všech pacientů objevuje zvýšená pigmentace duhovky, která může být trvalá. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů projevila pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Jiné oční nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a objevují se po aplikaci dávky. V případě timololu je většina závažných nežádoucích účinků v podstatě systémového charakteru a zahrnuje bradykardii, arytmií, měštnavé srdeční selhání, bronchospazmus a alergické reakce.

Jako i jiné topicky podávané oční léky se timolol absorbuje do systémového oběhu. To může způsobit podobné nežádoucí účinky jako jsou pozorovány při celkovém podávání betablokátorů. Incidence

systemových nežádoucích účinků po lokálním očním podání je nižší než po systémovém podání. Uvedené nežádoucí účinky zahrnují účinky pozorované v rámci třídy očních beta-blokátorů.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky související s léčbou, které byly pozorovány v klinických studiích s latanoprostem a timololem.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy
Poruchy oka	Zvýšená pigmentace duhovky	Podráždění oka (včetně bodání, pálení, svědění, pocitu cizího tělesa v oku), bolest oka	Hyperemie oka, konjunktivitida, rozmazané vidění, zvýšené slzení, blefaritida, poruchy rohovky
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kožní vyrážka, pruritus

Další nežádoucí účinky byly popsány jako specifické pro jednotlivé složky léčivého přípravku buď z klinických studií, spontánních hlášení nebo z dostupné z literatury.

U latanoprostu se jedná o:

Tabulka 2 s nežádoucími účinky: Latanoprost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Herpetická keratitida
Poruchy nervového systému	Závratě
Poruchy oka	Změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu); keratitis punctata; periorbitální edém; iritida/ uveitida; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému (u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s rupturou zadního pouzdra oční čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému), suché oko, keratitida, korneální edém; korneální eroze, trichiáza; cysta na duhovce; fotofobie; změny okolí oka a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka; edém očního víčka; lokalizovaná kožní reakce na očních víčkách, pseudopemfigoid oční spojivky ⁺ ; ztmavnutí kůže očních víček
Srdeční poruchy	Angina pectoris; nestabilní angina pectoris; palpitate
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Asthma bronchiale, zhoršení astmatu, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*, zvracení*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kloubů, bolest svalů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi

--	--

⁺Může potenciálně souviset s konzervační látkou benzalkonium-chloridem.

* Zaznamenané s frekvencí méně časté

U timololu se jedná o:

Tabulka 3 s nežádoucími účinky: Timolol-maleinát (oční podání)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce zahrnující angioedém, kopřivku, lokalizovanou a generalizovanou vyrážku, pruritus, anafylaktickou reakci
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Insomnie, deprese, noční můry, ztráta paměti, halucinace
Poruchy nervového systému	Synkopa, cévní mozková příhoda, cerebrální ischemie, zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia graviszávrť, parestezie, bolest hlavy
Poruchy oka	Známky a příznaky podráždění očí (např. pálení, bodání, svědění, slzení a zarudnutí), blefaritida, keratitida, rozmazané vidění a odchlípení chorioidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití), snížená citlivost rohovky, suché oči, korneální eroze, ptóza, diplopie.
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus
Srdeční poruchy	Bradykardie, bolest na hrudi, palpitace, edém, arytmie, městnavé srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, srdeční zástava, srdeční selhání
Cévní poruchy	Hypotenze, Raynaudův fenomén, chladné ruce a nohy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus (především u pacientů s již přítomným bronchospastickým onemocněním), dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	Dysgeuzie, nauzea, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie, psoriaziformní vyrážka, exacerbace psoriázy, kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce, snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

O předávkování latanoprostem/timololem u lidí nejsou k dispozici žádné údaje.

Symptomy

Symptomy systémového předávkování timololem jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a zástava srdce.

Kromě podráždění očí a konjunktivální hyperemie se při předávkování latanoprostem neobjevily žádné další oční nebo systémové nežádoucí účinky.

Léčba

Pokud se objeví příznaky předávkování, léčba má být symptomatická a podpůrná. Pro případ náhodného požití, mohou být užitečné následující informace:

Studie prokázaly, že timolol nelze odstranit dialýzou. Je nutný výplach žaludku.

Latanoprost je významně metabolizován při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze 3 mikrogramů/kg nevyvolala u zdravých dobrovolníků žádné příznaky, dávka 5,5 - 10 mikrogramů/kg však vyvolala nauzeu, bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. Tyto příznaky byly mírně až středně závažné a bez jakékoliv léčby vymizely do 4 hodin po ukončení infuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, beta-blokátory – timolol, kombinace
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Latanoprost/Timolol Aurovitas 50 mikrogramů/5 mg oční kapky, roztok obsahuje dvě složky: latanoprost a timolol-maleinát. Obě látky snižují zvýšený nitrooční tlak (IOP), ale každá jiným mechanismem účinku. Kombinovaný účinek vede k aditivnímu účinku na snížení nitroočního tlaku, než je tomu při podání těchto látek samostatně.

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu F_{2α}, je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody z oka. Hlavní mechanismus účinku je založen na zvýšení odtoku komorové vody uveosklerální cestou. Zároveň bylo u člověka zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence trámčiny). Latanoprost nemá významný vliv na tvorbu nitrooční tekutiny, hematookulární bariéru a na intraokulární krevní oběh. Dlouhodobá léčba latanoprostem u opic po extrakapsulární extrakci čočky neměla žádný vliv na retinální cévy, jak bylo patrné z vyšetření fluorescenční angiografií. Během krátkodobé léčby latanoprostem u pacientů s pseudofakíí nedošlo k prosakování fluoresceinu v oblasti zadního segmentu oka.

Timolol je neselektivní blokátor beta-1 a beta-2 (non-selektivní) adrenergních receptorů, který nemá významnější vnitřní sympatomimetickou aktivitu, přímý myokardiálně depresivní nebo membrány stabilizující účinek. Timolol snižuje nitrooční tlak snížením tvorby tekutiny v ciliárním epitelu. Přesný mechanismus účinku není ještě zcela stanoven, ale pravděpodobně se jedná o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP, způsobenou endogenní beta-adrenergní stimulací. Timolol výrazněji neovlivňuje propustnost hematookulární bariéry pro plazmatické proteiny. U králíků neměl timolol po dlouhodobé léčbě účinek na regionální krevní průtok okem.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost

Ve studiích ke stanovení dávky způsobila kombinace latanoprost/timolol signifikantně vyšší pokles průměrného diurnálního nitroočního tlaku v porovnání s latanoprostem a timololem podanými v monoterapii jedenkrát denně. Ve dvou dobře kontrolovaných, dvojité zaslepených, šestiměsíčních klinických studiích byl účinek kombinace latanoprost/timolol na snižování nitroočního tlaku porovnáván s účinkem latanoprostu a timololu v monoterapii u pacientů s nitroočním tlakem nejméně 25 mm Hg nebo vyšším. Po 2-4 týdnech léčby timololem (průměrný pokles IOP od zahájení o 5 mm Hg) byl po 6 měsících léčby kombinovaným přípravkem (dvakrát denně) pozorován další pokles průměrného diurnálního IOP o 3,1 mm, 2,0 mm a 0,6 mm Hg. Účinek kombinace latanoprost/timolol na snížení IOP přetrvával během šestiměsíční navazující prodloužení formou otevřených studií.

Existující údaje naznačují, že podávání večer může být na snížení nitroočního tlaku větší vliv než podávání ráno. Při zvažování, zda doporučit ranní nebo večerní podávání, je však třeba vzít v úvahu životní styl pacienta a podporu jeho(jeji) dobré compliance.

Je třeba mít na paměti, že studie naznačují, že i v případě nedostatečné účinnosti fixní kombinace může být stále účinné podávání samotného timololu dvakrát denně a latanoprostu jednou denně.

Účinek přípravku obsahujícího latanoprost/timolol nastupuje do 1 hodiny a maximální účinek se projeví během 6-8 hodin. Po opakovaném podání se ukázalo, že přiměřená redukce nitroočního tlaku přetrvávala až 24 hodin od podání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpce

Latanoprost je sám o sobě neúčinné isopropylesterové prolečivo, které hydrolyzou esterázami v rohovce na kyselinu latanoprostovou získává biologickou účinnost. Toto prolečivo je dobře absorbováno rohovkou a veškerá látka, která se dostane do komorové vody, je během průchodu rohovkou hydrolyzována.

Distribuce

Studie u člověka svědčí o tom, že maximální koncentrace v komorové vodě, přibližně 15-30 ng/ml, je dosaženo asi 2 hodiny po lokálním podání samotného latanoprostu. Po lokálním podání opicím je latanoprost distribuován převážně do předního segmentu oka, do spojivek a očních víček.

Kyselina latanoprostová má plazmatickou clearance 0,40 l/h/kg a malý distribuční objem 0,16 l/kg, z čehož vyplývá krátký biologický poločas v plazmě, 17 minut. Po lokálním očním podání je systémová biologická dostupnost kyseliny latanoprostové 45 %. Kyselina latanoprostová se váže z 87 % na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace a eliminace

V oku prakticky nedochází k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. Hlavní metabolity, kterými jsou 1,2-dinorové a 1,2,3,4-tetranorové metabolity, neprokázaly ve studiích na zvířatech žádnou nebo pouze velmi slabou biologickou aktivitu. Tyto metabolity jsou vylučovány především močí.

Timolol

Absorpce a distribuce

Maximální koncentrace timololu v nitrooční tekutině se dosáhne přibližně 1 hodinu po lokálním podání očních kapek. Část dávky se absorbuje systémově a maximální plazmatické koncentrace 1 ng/ml se dosahuje 10-20 minut po místním podání jedné kapky do každého oka jednou denně (300 mikrogramů/den).

Biotransformace

Biologický poločas timololu v plazmě je přibližně 6 hodin.

Eliminace

Timolol se rozsáhle metabolizuje v játrech. Metabolity se vylučují močí spolu s určitým množstvím nezměněného timololu.

Latanoprost/timolol

Nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce mezi latanoprostem a timololem, i když byl pozorován přibližně dvojnásobný nárůst koncentrace kyseliny latanoprostové v nitrooční tekutině 1 - 4 hodiny po podání latanoprostu/timololu v porovnání s monoterapií.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní profil jednotlivých látek po očním i systémovém podání je dobře znám. Nejistily se nežádoucí oční a systémové účinky u králíků léčených lokálně fixní kombinací nebo současně podávanými očními roztoky latanoprostu a timololu. Farmakologické studie, studie genotoxicity a karcinogenity zaměřené na bezpečnost prováděné s každou ze složek neprokázaly zvláštní riziko pro člověka. Latanoprost neovlivňoval hojení ran na rohovce oka králíků, zatímco timolol inhiboval tento proces u oka králíků a opic, pokud byl podán častěji než jednou denně.

U latanoprostu nebyl zjištěn účinek na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u potkanů a králíků. Po intravenózních dávkách až do výše 250 mikrogramů/kg/den nebyla u potkanů pozorována embryotoxicita. Nicméně latanoprost vykazoval embryofetální toxicitu u králíků po intravenózní dávce 5 mikrogramů/kg/den (přibližně 100násobek klinické dávky) a vyšší, která byla charakterizována zvýšeným výskytem pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu. Timolol nevykazoval účinky na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u myší, potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Benzalkonium-chlorid
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Čištěná voda
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

V *in vitro* studiích bylo zjištěno, že při smísení kombinovaného přípravku Latanoprost/Timolol Aurovitas a očních kapek obsahujících thiomersal vzniká sraženina. Při podávání takových přípravků současně s přípravkem Latanoprost/Timolol Aurovitas je třeba jednotlivé léky podávat v odstupu alespoň 5 minut.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Po prvním otevření: 28 dní
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledná LDPE lahvička s průhlednou LDPE kapací koncovkou a bílým HDPE šroubovacím uzávěrem.

Velikosti balení:

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aurovitas, spol. s r.o.
Karlovarská 77/12
161 00 Praha 6
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/134/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 2. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 12. 2022