

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćne tvari 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 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 dozom kako je planirano. Doza ne smije biti veća od jedne kapi dnevno, u bolesno oko/oči.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i učinkovitost kod djece i adolescenata nije dokazana.

##### 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 s:

- preosjetljivošću na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.
- reaktivnom bolesti dišnih putova uključujući bronhalnu astmu ili postojanje bronhalne astme u prošlosti, teškom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- sinus bradikardijom, sindromom bolesnog sinusnog čvora, sinus-atrijski blok, atrioventrikularnim blokom drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom, klinički prisutnim zatajenjem srca, kardiogenim šokom.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### *Sistemske učinci*

Poput drugih oftalmoloških lijekova za topikalnu primjenu, Timlatan je sistemski apsorbiran. Zbog beta-adrenergičnog sastojka timolola, može doći do iste vrste kardiovaskularnih, pulmonalnih i drugih nuspojava kakve su uočene kod sistemske primjene beta-blokatora.

Incidencija 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. koronarna srčana bolest, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički procijeniti terapiju beta-blokatorima i razmotriti terapiju drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba pratiti zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

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

Zabilježene su srčane reakcije, i rijetko smrt, u vezi sa srčanim zatajenjem nakon primjene timolola.

#### *Krvožilni poremećaji:*

Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s teškim smetnjama/poremećajima periferne cirkulacije (tj. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovim sindromom).

#### *Poremećaji dišnog sustava:*

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

Timlatan treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom ili umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i samo ako je moguća 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-adrenergička 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. timolola, acetazolamida) nakon postupaka filtracije.

#### *Kirurška anestezija*

Pripravci beta blokatora za oftalmološku primjenu mogu blokirati učinke sistemskih beta agonista, npr. adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

#### *Istodobna terapija:*

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

Ne preporučuje se uporaba dva lokalna beta-blokatora ili dva lokalna prostaglandina.

#### *Učinci na oči*

Latanoprost može postupno promijeniti boju očiju povećavajući količinu smeđeg pigmenta u šarenici. Slično iskustvo s latanoprost kapima za oči, 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 latanoprosta 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 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.

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

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.

Latanoprost se treba koristiti pažljivo kod bolesnika s poviješću herpetetskog keratita i treba ga izbjegavati u slučajevima aktivnog herpes simpleks keratitisa i kod bolesnika s poviješću rekurentnog

herpetskog keratisa koji je specifično povezan s analogima prostaglandina.

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 s oprezom u tih bolesnika.

Vezano uz primjenu latanoprostu prijavljene su i periorbitalne promjene boje kože, koje mogu biti reverzibilne.

#### Timlatan sadrži benzalkonijev klorid.

Timlatan sadrži benzalkonijev klorid, koji se obično koristi kao konzervans u oftalmološkim lijekovima. Zabilježeno je da benzalkonijev klorid uzrokuje točkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju, da može prouzročiti nadraženost oka i zna se da mijenja boju mekih kontaktnih leća. Kod česte ili dugotrajne primjene latanoprost-timolola u bolesnika sa suhim okom ili stanjima u kojima je ugrožena rožnica, potrebno ih je pažljivo pratiti. Kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid te ih je potrebno ukloniti prije primjene Timlatana i ponovno se mogu staviti nakon 15 minuta (vidjeti dio 4.2.).

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Posebna ispitivanja interakcija lijeka nisu provedena za Timlatan.

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.

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

**Zabilježeni su pojačani sistemski učinci beta blokatora (npr., usporen rad srca, depresija) tijekom kombiniranog liječenja s inhibitorima enzima CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) i timololom.**

Učinak intraokularnog tlaka ili poznati učinak sistemske beta-blokade može se pojačati kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju oralni beta-adrenergički agens za blokiranje, a uporaba dva ili više lokalnih beta-adrenergičkih agensa za blokiranje 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 to nije jasno potrebno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu pokazala malformacijske učinke, ali otkrilo se da postoji rizik od usporenja intrauterinog rasta kad se beta blokatori primjenjuju kroz usta. Osim toga, u novorođenčadi su opaženi znakovi i simptomi blokade beta receptora (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) kad su se beta blokatori primjenjivali do porođaja. Ako se Timlatan primjenjuje do porođaja, potreban je pažljiv nadzor novorođenčeta tijekom prvih dana života.

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

#### Dojenje

Beta blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko u majčinom mlijeku najvjerojatnije neće biti prisutna 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 okularnog 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 sistemska 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).

#### *Poremećaji živčanog sustava:*

Manje česte: glavobolja

#### *Poremećaji oka:*

Vrlo česte: pojačana pigmentacija šarenice.  
Česte: iritacija oka (uključujući pečenje, svrbež i peckanje), 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 komponenata lijeka tijekom kliničkih ispitivanja, spontano prijavljene ili su zabilježene u literaturi.

Za latanoprost to su:

*Infekcije i infestacije:*

Herpetički keratitis

*Poremećaji živčanog sustava:*

Omaglica

*Poremećaji oka:*

Promjene na trepavicama i velus dlačicama (povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja), 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, krivi rast trepavica što može rezultirati iritacijom oka, cista šarenice, fotofobija, periorbitalne promjene i promjene na vjeđama koje rezultiraju produblivanjem sulkusa kapka.

*Srčani poremećaji:*

Pogoršanje angine pectoris u bolesnika s već ranije postojećom bolesti, palpitacije.

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:*

Astma, pogoršanje postojeće astme, dispneja

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Tamnjenje kože kapaka

*Poremećaji mišično-koštanog sustava i vezivnog tkiva:*

Bol u zglobovima, bol u mišićima

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:*

Bol u prsima

Za timolol to su:

*Poremećaji imunološkog sustava:*

Sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikarije, lokalizirani i generalizirani osip, svrbež, anafilaktičku reakciju.

*Poremećaji metabolizma i prehrane:*

Hipoglikemija

*Psijhijatrijski poremećaji:*

Nesanica, depresija, noćne more, gubitak pamćenja

*Poremećaji živčanog sustava:*

Sinkopa, cerebrovaskularni incident, cerebralna ishemija, pogoršanje znakova i simptoma miastenije gravis, omaglica, parestezije, glavobolja.

*Poremećaji oka:*

Znakovi i simptomi okularne iritacije (žarenje, peckanje, svrbež, suzenje, crvenilo), blefaris, keratitis, zamagljeni vid i odvajanje žilnice nakon operativnog zahvata filtracije (vidjeti dio 4.4), smanjenje osjetljivosti rožnice, suho oko, erozija rožnice, ptoza, dvoslike.

*Poremećaji uha i labirinta:*

Tinitus

*Srčani poremećaji:*

Bradikardije, bol u prsima, palpitacije, edem, aritmije, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok, srčani arrest, srčano zatajenje.

*Krvožilni poremećaji:* hipotenzija,

Hipotenzija, Raynaudov fenomen, hladne ruke i noge.

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:*

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

*Poremećaji probavnog sustava:*

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

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Alopecija, psorijaziformni osip ili pogoršanje psorijaze, osip kože

*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 vezi s upotrebom kapi za oči koje sadrže fosfat kod nekih bolesnika sa značajno oštećenim rožnicama.

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 nuspojave: navedenog u Dodatku V.

#### **4.9. Predoziranje**

Ne postoje podaci o predoziranju ljudi Timlitanom.

Simptomi sistemskog predoziranja timololom su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i kardijalni arrest. 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 prošli su bez liječenja 4 sata nakon završetka infuzije.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka, 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 prostanooidnih FP receptora koji smanjuje IOT povećanjem istjecanja očne tekućine. Glavni mehanizam djelovanja je povećano uveoskleralno otjecanje. Dodatno, u muškaraca 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 krvne žilice mrežnice 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. Taj precizni 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 latanoprost 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*

Latanoprost je izopropil ester prethodnik lijeka (prolijek) koji nije aktivan sam po sebi, ali nakon hidrolize esterazom u rožnici u kiselinu latanoprost, postaje biološki aktivan. Prolijek se dobro apsorbira kroz rožnicu i sav lijek koji uđe u očnu vodicu hidrolizira se za vrijeme prolaska kroz rožnicu. Ispitivanja u muškaraca su pokazala da se najveća koncentracija u očnoj vodici, približno 15 - 30 ng/ml, postiže dva sata nakon topikalne primjene samog latanoprost. Nakon topikalne primjene na majmunima, latanoprost se raspoređuje prvenstveno u prednji dio oka, u konjunktive i u očne kapke.

Kiselina latanoprost 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 latanoprost je 45 %. Kiselina latanoprost pokazuje vezanje na proteine plazme od 87 %.

Gotovo nema metabolizma kiseline latanoprost 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 oči. Dio doze se apsorbira sistemski, a maksimalna plazmatska koncentracija od 1 ng/ml se postiže 10 - 20 minuta nakon topikalne primjene jedne kapi za oči, u svako oko, jednom dnevno (300 mikrograma/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.

### *Timlatan*

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

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Sigurnosni profil obje komponente Timlatan kapi u okularnoj i sistemske primjeni dobro je poznat. Nisu uočena okularna ili sistemska neželjena djelovanja na kunićima koji su liječeni topikalno s fiksnom kombinacijom ili s istovremeno davanjem oftalmičkim otopinama latanoprost i timolola. Ispitivanje farmakološke neškodljivosti, genotoksičnosti i karcinogenosti sa svakom komponentom nisu pokazala posebne opasnosti za ljude. Latanoprost nije utjecao na zacjeljivanje rane na rožnici na oku kunića, dok je timolol inhibirao proces i na oku kunića i majmuna kad je davan češće no jednom dnevno.

Nisu pronađeni nikakvi učinci latanoprost na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na štakorima i kunićima. U ispitivanju embriotoksičnosti u štakora 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**

Neotvorena bočica: 36 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja bočice- 28 dana.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Neotvorene bočice: Čuvati u hladnjaku, na temperaturi od 2- 8 °C.  
Nakon otvaranja bočice: 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.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaSwiss Češka republika s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 17000 Praha 7, Češka

## **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**

Svibanj, 2018.