

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ГЛАУКСАТ 0,05 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор  
GLAUXAT 0,05 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20/20309
Разрешение №	11-18346 / 19. 06. 2012
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml капки за очи, разтвор съдържа: 50 микрограма латанопрост (latanoprost) и 6,8 mg тимололов малеат, екв. на 5,0 mg тимолол (timolol).

2,5 ml капки за очи, разтвор (съдържание на една опаковка с капкомер) съдържат: 125 микрограма латанопрост (latanoprost) и 17 mg тимололов малеат, екв. на 12,5 mg тимолол (timolol).

Помощно вещество:

1 ml разтвор съдържа 0,2 mg бензалкониев хлорид.

2,5 ml разтвор (съдържание на една опаковка с капкомер) съдържа 0,5 mg бензалкониев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор

Разтворът е бистра, безцветна течност, без видими частици.

pH между 5,7 и 6,3

Осмолалитет 260 до 320 mosmol/kg

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Намаляване на вътреочното налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома и очна хипертензия, които не реагират достатъчно на локални бета-блокери или простагландинови аналоги.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Очно приложение.

##### Дозировка

Препоръчителна доза за възрастни (включително пациенти в напредната възраст)

Препоръчителната терапия е една капка дневно в засегнатото око.

Ако се пропусне една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по предписание. Дозата не трябва да превишава една капка дневно в засегнатото око.

При назолакримална оклузия или затваряне на клепачите за 2 минути, системната абсорбция се намалява. Това може да доведе до понижаване на системните нежелани ефекти и повишаване на локалното действие.

##### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Глауксат при деца и подрастващи не са установени.



### Начин на приложение

Избягвайте контакт с меки контактни лещи.

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

Ако се използва повече от едно локално офталмологично лекарство, те трябва да се прилагат през интервал от минимум 5 минути.

### *Инструкции за употреба*

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да измият ръцете си преди употреба и да не позволяват върха на опаковката да влиза в контакт с окото или съседни структури.

Пациентите трябва също да бъдат инструктирани, че ако не се употребяват правилно, очните разтвори могат да бъдат заразени с често срещани бактерии, които причиняват очни инфекции. Сериозно увреждане на окото и последваща загуба на зрението може да е резултат от употребата на заразени разтвори.

1. Преди да отворите опаковката с капкомер за първи път, уверете се, че капачката е незасегната.
2. Отворете опаковката с капкомер, като завъртите капачката наляво.
3. Наклонете глава назад и внимателно дръпнете надолу долния си клепач, за да се образува торбичка между окото Ви и клепача.
4. Дръжте опаковката с капкомер обръната надолу и внимателно натиснете с палец и показалец по средата й, докато една капка капне в образувалата се торбичка. НЕ ПОЗВОЛЯВАЙТЕ ОКОТО ИЛИ КЛЕПАЧА ВИ ДА ДОКОСВАТ КАПКОМЕРА.
5. Повторете стъпка 3 и 4 и за другото око, ако Вашият лекар Ви е предписал това.
6. Завинтете капачката обратно на опаковката с капкомер. Не затягайте твърде много капачката.

### **4.3 Противопоказания**

Глауксат е противопоказан при пациенти с:

- Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, остро хронично обструктивно белодробно заболяване.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, сино-атриален блок, втора или трета степен атриовентрикуларен блок, неконтролиран с пейсмейкър. Открита сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.
- Свръхчувствителност към активните вещества латанопрост и тимолол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Системни ефекти

Както и другите локално прилагани офталмологични средства, тимолол се абсорбира системно. Поради бета-адренергичния компонент тимолол, могат да възникнат същия тип сърдечно-съдови, белодробни и други нежелани реакции, каквито се наблюдават при системните бета-блокери. Честотата на системни НЛР след локално приложение в окото е по-ниска от тази при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вж. точка 4.2.

#### Сърдечни нарушения

Пациенти със сърдечносъдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, ангина на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и на хипотензивна терапия с бета-блокери трябва да се оценяват критично, като трябва да се обмисли и лечение с други активни вещества. Пациенти със сърдечносъдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции.

Поради своя негативен ефект върху проводното време, бета-блокерите трябва да се предизвикат с повишено внимание на пациенти със сърдечен блок първа степен.

#### Съдови нарушения



Пациенти с тежки периферни циркулаторни смущения/нарушения (напр., тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да се лекуват с повищено внимание.

#### Респираторни нарушения

Съобщава се за респираторни реакции, включително смърт, поради бронхоспазъм при пациенти с астма след приложение на някои офталмологични бета-блокери.

Глауксат трябва да се използва с повищено внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза е по-голяма от потенциалния рисък.

#### Хипогликемия/диабет

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

Бета-блокерите могат също да маскират признаците на хипертриоидизъм.

#### Заболявания на роговицата

Офталмологичните бета-блокери могат да предизвикат сухота в окото. Пациенти със заболявания на роговицата трябва да се лекуват с повищено внимание.

#### Други бета-блокери

Ефектът върху вътрешното налягане или познатите ефекти от системна бета-блокада могат да се потенцират, когато тимолол се прилага на пациенти, вече приемащи системен бета-блокер.

Реакцията на тези пациенти трябва да бъде наблюдавана отблизо. Не се препоръчва употребата на два локални бета-адренергични блокиращи агенти (вж. точка 4.5).

#### Анафилактични реакции

Докато приемат бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или за тежка анафилактична реакция към различни алергени могат да реагират по-тежко на повторно третиране с такива алергени и да не реагират на обичайните дози адреналин, използвани за третиране на анафилактични реакции.

#### Хороидално отлепване

Съобщава се за хороидално отлепване при прилагане на водно-супресантна терапия (напр., тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

#### Хирургична анестезия

Офталмологични продукти с бета-блокери могат да блокират системните бета-агонистични ефекти, напр. на адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът приема тимолол.

#### Съпътстващо лечение

Тимолол може да взаимодейства с други лекарства, вж. също точка 4.5.

#### Ефекти върху очите

Латанопрост може постепенно да промени цвета на очите, като се повиши количеството на кафявия пигмент в ириса. Подобно на опита с латанопрост капки за очи, повишената пигментация на ириса се наблюдава при 16-20% от всички пациенти, лекувани с латанопрост/тимолол до една година (въз основа на снимки). Този ефект е наблюдаван предимно при пациенти с пъстри ириси, т.е. зелено-кафяви, жълто-кафяви или синьо/сиво-кафяви и се дължи на повищено съдържание на меланин в стромалните меланоцити на ириса. Обикновено кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично в периферията в засегнатите очи, но целият ирис или части от него могат да станат по-кафеникави. При пациенти с хомогенни сини, сиви, зелени или кафяви очи рядко се наблюдава разлика по време на двегодишно лечение в клинични проучвания с латанопрост.

Промяната в цвета на ириса възниква бавно и може да не се забележи в продължение на няколко месеца, дори години. Не се асоциира с никакви други симптоми или патологични промени.

Не се наблюдава нарастване на кафявия ирисов пигмент след прекратяване на лечението, но полученната промяна в цвета може да бъде permanentна.

Лечението не засяга нито невуси, нито лунички на ириса.

Не се наблюдава натрупване на пигмент в трабекуларната мрежа или на друго място в предната камера, но пациентите трябва да се преглеждат редовно, и в зависимост от клиничната ситуация лечението може да се спре, ако е налице повищена пигментация.



Преди започване на лечението пациентите трябва да се информират за възможността за промяна в цвета на очите. Едностраничното лечение може да доведе до permanentна хетерохромия.

Няма експериментални данни за латанопрост при възпалителна, неоваскуларна, хронична закритоъгълна или вродена глаукома, при откритоъгълна глаукома при псевдофакични пациенти и при пигментна глаукома. Латанопрост не оказва никакво или минимално влияние върху зеницата, но няма експериментални данни за приложение на латанопрост при остри пристъпи на закритоъгълна глаукома. Ето защо се препоръчва Глауксат да се използва с повишено внимание при тези състояния до получаване на повече експериментални резултати. Латанопрост трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за херпесен кератит и трябва да се избягва в случаи на активен херпес комплекс кератит и при пациенти с анамнеза за повторно появяващ се херпесен кератит, изрично асоцииран с простагландинови аналоги.

Съобщава се за макуларен оток, включително цистоиден макуларен оток по време на лечение с латанопрост. Тези съобщения се отнасят главно за афакични пациенти, псевдоафакични пациенти с разкъсана постериорна капсула на лещата или при пациенти с рискови фактори за макуларен оток. Глауксат трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

#### Анти-допинг тест:

Употребата на Глауксат може да доведе до положителни резултати при допинг контрола.

#### Използване на контактни лещи

Глауксат съдържа бензалкониев хлорид, който обикновено се използва като консервант при офтальмологични продукти. Съобщава се, че бензалкониев хлорид причинява точковидна кератопатия и/или токсична улцеративна кератопатия, може да причини дразнене на очите и да обезцвети меките контактни лещи. Изиска се внимателно наблюдение при честа или продължителна употреба на Глауксат при пациенти със сухи очи или при състояния, когато роговицата е компрометирана.

Да се избягва контакт с меки контактни лещи.

Контактните лещи трябва да се свалят преди прилагане и да се поставят най-малко след 15 минути.

Могат да обезцветят меките контактни лещи (вж. точка 4.2).

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични изследвания за взаимодействия на Глауксат с лекарствени продукти.

Съобщава се за парадоксални повишения на вътречното налягане след съпътстващо офтальмологично приложение на два простагландинови аналоги. Следователно, не се препоръчва употребата на два или повече простагландини, простагландинови аналоги или простагландинови деривати.

Ефектът върху вътречното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада могат да се потенцират, когато Глауксат се дава на пациенти, вече получаващи перорален бета-адренергичен блокер, като употребата на два или повече локални бета-адренергични блокери не се препоръчва.

Има спорадични съобщения за мидриаза, когато тимолол се прилага заедно с еpinefrin.

Не са провеждани специфични изследвания за лекарствени взаимодействия за тимолол.

Съществува вероятност за ефект на натрупване, който да доведе до хипотония и/или изразена брадикардия, когато очни разтвори с бета-блокери се прилагат едновременно с перорални блокери на калциевите бета-адренергични блокиращи агенти, антиаритмични средства (включително амиодарон) и дигиталисови гликозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин. Хипертоничната реакция при внезапно спиране на клонидин може да се потенцира, когато се прилагат едновременно и бета-блокери.

Бета-блокерите могат да повишат хипогликемичния ефект на антидиабетните средства. Бета-блокерите могат да маскират признаките и симптомите на хипогликемия (вж. точка 4.4).



Съобщава се за потенцирана системна бета-блокада (например понижен сърден ритъм, депресия) при комбинирано лечение с CYP2D6 инхибитори (например хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

###### *Латанопрост*

Няма адекватни данни за употребата на латанопрост при бременни жени. Изследвания при животни установяват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3.) Не е известен потенциалният риск при хора.

###### *Тимолол*

Няма адекватни данни за употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се използва по време на бременност, освен при изрична необходимост. За намаляване на системната абсорбция вж. точка 4.2.

Епидемиологични изследвания не показват малформативни ефекти, но показват, че има риск за интраутеринно забавяне на растежа при перорално приложение на бета-блокери. Като допълнение, признания и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) са наблюдавани при новородени, когато бета-блокерите са били приложени преди раждането. Ако Глауксат е приложен преди раждането, новороденото трябва внимателно да се наблюдава през първите дни от живота му.

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

##### Кърмене

Бета-блокерите се екскретират в кърмата. Въпреки това, при терапевтични дози на тимолол в очни капки не е вероятно големи количества да се съдържат в кърмата, за да доведат до клинични симптоми на бета-блокада при бебето. За намаляване на системната абсорбция вж. точка 4.2.

Латанопрост и неговите метаболити могат да преминат в майчиното мляко. Следователно, Глауксат не трябва да се използва при кърмачки.

##### Фертилитет

###### *Латанопрост*

Не са установени ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове.

###### *Тимолол*

Не са показани ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Глауксат има голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Прилагането на капките за очи може да предизвика преходно замъгляване на зрението. До преминаването на това състояние пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При латанопрост большинството нежелани реакции са отнасят до очната система. Според данни от екстензивната фаза на проучвания върху латанопрост/тимолол, 16-20% от пациентите развиват повишена пигментация на ириса, която може да е постоянна. При открито петгодишно проучване върху безопасността на латанопрост, 33% от пациентите развиват пигментация на ириса (вж. точка 4.4). Останалите очни нежелани реакции обикновено са преходни и възникват при прилагане на дозата. При тимолол най-сериозните нежелани реакции са системни по характер, включително брадикардия, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, бронхоспазъм и алергични реакции.

Както други, локално прилагани офтальмологични лекарства, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да предизвика нежелани реакции, подобни на тези при системните бета-блокери. Честотата на системните НЛР след локално офтальмологично



приложение е по-ниска от тази при системно приложение. Изброените нежелани реакции включват реакции, наблюдавани в класа на офталмологични бета-блокери. Нежеланите реакции, свързани с латанопрост/тимолол, наблюдавани в клиничните изследвания, са изброени по-долу.

Реакциите са класифицирани 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 ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

#### Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие.

#### Нарушения на очите

Много чести: повишена пигментация на ириса.

Чести: дразнене на очите (включително щипене, парене и сърбеж), болки в очите.

Нечести: очна хиперемия, конюнктивит, замъглено зрение, повишено сълзене, блефарит, нарушение в роговицата.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, пруритус.

Съобщава се за допълнителни нежелани реакции, в зависимост от употребата на индивидуалните компоненти на Глауксат в клинични изследвания, спонтанни съобщения или в наличната литература.

#### За латанопрост те са:

#### Инфекции и инфекции

Херпесен кератит.

#### Нарушения на нервната система

Замаяност.

#### Нарушения на очите

Промени в миглите и мъха по кожата (повишена дължина, плътност, пигментация и брой). Точковидни ерозии на роговичния епител, периорбитален оток, ирит/uveит, макуларен оток (при афакични, псевдоафакични пациенти с разкъсана постериорна капсула на лещата или при пациенти с рискови фактори за макуларен оток), сухота в очите, кератит, оток и ерозии на роговицата, мигли с нарушена посока, което понякога води до дразнене на очите, киста на ириса.

#### Сърдечни нарушения

Влошаване на ангина при пациенти със съществуващо заболяване, палпитации.

#### Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Астма, влошаване на астма, диспнея.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Потъмняване на палпебралната кожа.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Болки в ставите, болки в мускулите.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Болки в гръденния кош.

#### За тимолол те са:

#### Нарушения на имунната система

Системни алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, пруритус, анафилактична реакция.

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Хипогликемия.

#### Психични нарушения

Безсъние, депресия, кошмар, загуба на памет.



#### Нарушения на нервната система

Синкоп, мозъчно-съдов инцидент, мозъчна исхемия, повишени признания и симптоми на миастения гравис, замайване, парестезия, главоболие.

#### Нарушения на очите

Признания и симптоми на очно дразнене (напр. парене, щипене, сърбеж, сълзене, зачеряване), блефарит, кератит, замъглено виддане и хороидално отлепване след филтрационна операция (вж. точка 4.4), понижена чувствителност на роговицата, сухота в очите, ерозия на роговицата, птоза, диплопия.

#### Нарушения на ухoto и лабиринта

Тинитус.

#### Сърдечни нарушения

Брадикардия, болка в гърдите, палпитации, оток, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларен блок, сърдечен арест, сърдечна недостатъчност.

#### Съдови нарушения

Хипотония, феномен на Рейно, студени ръце и крака.

#### Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Бронхоспазъм (предимно при пациенти със съществуваща бронхоспастична болест), диспнея, кашлица.

#### Стомашно-чревни нарушения

Дисгеузия, гадене, диспепсия, диария, сухота в устата, коремни болки, повръщане.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алопеция, псориазiformен обрив или влошаване на псориазис, кожен обрив.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Миалгия.

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Сексуална дисфункция, намалено либидо.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Астения/умора.

### **4.9 Предозиране**

Няма данни за предозиране с Глауксат при хора.

Симптомите за системно предозиране с тимолол са: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм и сърдечен арест. При възникване на такива симптоми лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Изследванията показват, че тимолол не се диализира лесно.

Освен дразнене на очите и конюнктивална хиперемия, не са известни други нежелани ефекти при предозиране с латанопрост.

При случайно поглъщане на латанопрост, следната информация може да е от полза:

Лечение: стомашна промивка, ако е необходимо. Симптоматично лечение. Латанопрост се метаболизира екстензивно при първо преминаване през черния дроб. Интравенозна инфузия на 3 микрограма/kg при здрави доброволци не предизвиква симптоми, но доза от 5,5-10 микрограма/kg предизвиква гадене, коремни болки, замаяност, умора, горещи вълни и изпотяване. Тези симптоми са слаби до умерени и отшумяват без лечение до 4 часа след прекратяване на инфузията.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Офтالмологични-бета-блокери – тимолол, комбинации, АТС код: S01ED51

*Механизъм на действие*



Глауксат съдържа две активни вещества: латанопрост и тимолол малеат. Тези два компонента понижават вътреочното налягане (ВОН) чрез различни механизми на действие, а комбинираният ефект води до допълнително намаляване на ВОН в сравнение със самостоятелното приложение на всеки от компонентите.

Латанопрост, простагландинов аналог на F<sub>2alpha</sub>, е селективен простаноиден агонист на FP рецептори, който намалява ВОН, като повишава отделянето на вътреочната течност. Главният механизъм на действие е повищено увеосклерално отделяне. Освен това се съобщава за известно повишаване на лекотата на отделяне при хора (понижаване съпротивлението на трабекуларното отделяне). Латанопрост не оказва значителен ефект върху производството на вътреочна течност, кръвно-водната бариера или вътреочното кръвообращение. Хроничното очно лечение с латанопрост при маймуни, претърпели екстракция на екстракапсуларните лещи, не засяга ретиналните кръвоносни съдове след проверка с флуоресцеинова ангиография. Латанопрост не индуцира изтичане на флуоресцеин в задния сегмент на псевдофакични очи при хора при краткотрайно лечение.

Тимолол е бета<sub>1</sub> и бета<sub>2</sub> (неселективен) блокер на адренергичните рецептори, който няма значителна присъща симпатикомиметична, пряко-миокардно-депресивна или мембранны-стабилизираща дейност. Тимолол понижава ВОН, като повишава образуването на течност в цилиарния епител.

Точният механизъм на действие не е ясно установен, но е вероятно инхибиране на повишения цикличен AMP синтез, причинен от ендогенна бета-адренергична стимулация. Тимолол не оказва значително влияние върху пермеабилитета на кръвно-водната бариера на плазмени протеини. При зайци тимолол не оказва влияние върху очния кръвен поток след хронично лечение.

#### *Фармакодинамични ефекти*

##### *Клинични ефекти:*

При изследвания за установяване на дозата, латанопрост + тимолол пораждат значително по-голямо понижаване на средното дневно ВОН, в сравнение с латанопрост и тимолол, приложени веднъж дневно като монотерапия. При две контролирани, двойно-маскирани шестмесечни клинични проучвания, ВОН-понижаващият ефект на латанопрост + тимолол се сравнява с този на монотерапия с латанопрост и тимолол при пациенти с ВОН минимум 25 mm Hg или повече. След 2-4-седмично включване на тимолол (средно спадане на ВОН от 5 mm Hg след началото), допълнителни понижения в средното дневно ВОН съответно от 3.1 (с латанопрост+тимолол), 2.0 (с латанопрост) и 0.6 mm Hg (с тимолол два пъти дневно) се наблюдават след 6-месечно лечение с латанопрост и тимолол (два пъти дневно). ВОН-понижаващият ефект на латанопрост + тимолол се поддържа в открити шестмесечни продължения на тези проучвания.

Съществуващите данни подсказват, че вечерното дозиране е по-ефективно за намаляване на ВОН, отколкото сутрешното. Все пак, когато се преценява препоръката за сутрешно или вечерно дозиране, трябва да се прецени добре начина на живот на пациента и вероятното им спазване.

Трябва да се има предвид, че при недостатъчна ефикасност на фиксираната комбинация резултатите от изследванията посочват, че нефиксированото прилагане на тимолол два пъти дневно и латанопрост веднъж дневно все пак може да е ефикасно.

Началото на действието на Глауксат е в рамките на един час, а максимален ефект се достига в рамките на шест до осем часа. Установява се наличие на адекватен ВОН-понижаващ ефект 24 часа след дозата при многократно третиране.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### *Латанапрост*

Латанапрост е изопропил-естерно предлекарство, което само по себе си е фармакологично неактивно, но след хидролиза от естерази в роговицата до киселина на латанапрост става биологично активно.

Предлекарството се абсорбира добре през роговицата, а цялото лекарство, което **навлиза** във вътреочната течност се хидролизира при преминаването през роговицата.



Изследвания при хора показват, че максимална концентрация във вътрешната течност, приблизително 15-30 ng/ml, се достига около 2 часа след локално приложение само на латанопрост.

След локално приложение в очи на маймуни, латанопрост се разпределя предимно в предния сегмент, конюнктивата и клепачите.

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

Практически няма никакъв метаболизъм на киселината на латанопрост в окото. Основният метаболизъм се осъществява в черния дроб. Главните метаболити, 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор метаболити, не оказват никакво или само слабо биологично действие при изследвания върху животни и се изльчват главно с урината.

#### *Тимолол*

Максимална концентрация на тимолол във вътрешната течност се достига около 1 час след локално приложение. Част от дозата се абсорбира системно, а максимална плазмена концентрация от 1 ng/ml се достига 10-20 минути след локално приложение на една капка във всяко око веднъж дневно (300 микрограма/ден). Плазменият полуживот на тимолол е около 6 часа. Тимолол се метаболизира главно в черния дроб. Метаболитите се изльчват в урината заедно с непроменения тимолол.

#### *Глауксат*

Не се наблюдават фармакокинетични взаимодействия между латанопрост и тимолол, макар да има приблизително двукратно повишена концентрация на киселината на латанопрост във вътрешната течност 1-4 часа след приложение на Глауксат, в сравнение с монотерапията.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Очният и системен профил на безопасност на двете активни вещества е добре установен. Не се наблюдават нежелани очни или системни ефекти при зайци, третирани локално с фиксираната комбинация или с едновременно приложени очни разтвори на латанопрост и тимолол.

Изследвания на фармакологичната безопасност, генотоксичността и карциногенността за всеки от компонентите не установяват рискове за хората. Латанопрост не оказва въздействие върху заздравяване на рана в роговица на заек, докато тимолол инхибира процеса при зайци и маймуни, когато се прилага по-често от веднъж дневно.

Не са установени ефекти върху фертилитета на мъжки и женски зайци, нито тератогенен потенциал при плъхове и зайци за латанопрост. Не се наблюдават ембриотоксични ефекти на латанопрост при ембриотоксични изследвания на плъхове след интравенозни дози до 250 микрограма/kg/ден. Латанопрост, обаче, причинява ембриотоксични ефекти, характеризиращи се с повишена честота на късна резорбция и аборт, както и с намалено тегло на плода при зайци при дози от 5 микрограма/kg/ден (приблизително 100 пъти терапевтичната доза) и по-големи. Тимолол не оказва въздействие върху фертилитета на мъжки и женски плъхове или на тератогенния потенциал при мишки, плъхове и зайци.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид

Бензалкониев хлорид

Натриев дихидрогенфосфатmonoхидрат

Динатриев фосфат, безводен

Солна киселина 0,1N (за коригиране до pH 6.0)

Натриев хидроксид 0,1N (за коригиране до pH 6.0)

Вода за инжекции



## **6.2 Несъвместимости**

*In vitro* изследвания показват, че когато капки за очи, съдържащи тиомерсал, се смесят с латанопрост, настъпва преципитация. Ако такива лекарства се използват заедно с Глауксат, капките за очи трябва да се прилагат в интервал от минимум пет минути.

## **6.3 Срок на годност**

Неотворена опаковка с капкомер: 2 години.

След първо отваряне на опаковката с капкомер: 4 седмици.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След първото отваряне:

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката с капкомер във външната кутия, за да я предпазите от светлина.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

LDPE опаковка с LDPE капкомер под капачката, с HDPE капачка на винт.

Всяка опаковка с капкомер съдържа 2,5 ml капки за очи, разтвор.

Видове опаковки:

1 опаковка с капкомер от 2,5 ml

3 опаковки с капкомер от 2,5 ml

6 опаковки с капкомер от 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.

Всеки неизползван медицински продукт или отпадък трябва да се изхвърля съгласно местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Април 2012

