

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лапрол 0,05 mg/5,0 mg/ml капки за очи, разтвор
Laprol 0,05 mg/5,0 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:
бензалкониев хлорид 0,2 mg/ml (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества вижте. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Разтворът представлява бистра, безцветна течност.

Осмоларитет: 280~320 mOsmol/kg

pH: 5,0 – 7,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Понижаване на вътреочното налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома и повишено очно налягане, при които има недостатъчен отговор към локално приложени бета-блокери или простагландинови аналози.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчвана доза за възрастни (включително пациенти в старческа възраст):
Препоръчваната терапия е една капка за очи в засегнатото око/очи веднъж дневно.

Ако се пропусне една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по обичайния начин. Дозата не трябва 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 отстранят преди поставяне на капките за очи и могат да се поставят отново след 15 минути.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20112251
Разрешение №	11-28091,15-01-2015
Осифициран №	/



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

Ако се използва повече от едно локално лекарство за очи, лекарствата трябва да се прилагат през интервал най-малко от пет минути.

4.3. Противопоказания

Лапрол капки за очи, разтвор е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия; синдром на болния синусов възел, синоатриален блок; атриовентрикуларен блок втора или трета степен, който не е контролиран с пейсмейкър; изразена сърдечна недостатъчност; кардиогенен шок.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Системни ефекти

Подобно на другите локално прилагани очни лекарствени продукти, съставките на комбинацията латанопрол/тимолол се абсорбират системно. Поради наличието на бета-адренергичната съставка тимолол, могат да се наблюдават същите кардиоваскуларни, пулмонални и други нежелани лекарствени реакции, каквито се срещат при системните бета-блокери. Честотата на системни нежелани лекарствени реакции след локално очно приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. За намаляване на системната резорбция вижте точка 4.2.

Сърдечни нарушения:

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. исхемична болест на сърцето, стенокардия на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и хипотония, лечението с бета-блокери трябва да се оценява задълбочено и да се премине на лечение с други активни вещества. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания трябва да бъдат наблюдавани за признаци на влошаване на заболяването им и за нежелани реакции.

Бета-блокерите трябва да се прилагат с внимание при пациенти със сърдечен блок първа степен, поради негативният им ефект върху проводното време.

Сърдечни реакции и в редки случаи смърт, свързана със сърдечна недостатъчност са съобщавани след прилагане на тимолол.

Съдови нарушения

Пациенти с тежки периферни циркулаторни нарушения/заболявания (това са тежки форми на болестта на Рейно или т. нар. синдром на Рейно) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Респираторни нарушения

Респираторни реакции, включително и смърт, дължаща се на бронхоспазм при пациенти с астма са докладвани след приложението на някои офталмологични бета-блокери.

Латанопрол/тимолол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със слабо/умерено изразена по степен хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), само ако потенциалната полза превъзхожда потенциалния риск.



Хипогликемия/диабет

Бета-блокери трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, склонни към спонтанна хипогликемия или при пациенти с нестабилен диабет, тъй като бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокери могат също да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

Заболявания на роговицата

Офталмологичните бета-блокери могат да предизвикат сухота в окото. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да бъдат третираны внимателно.

Други бета-блокери

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада може да се потенцират, когато тимолол се прилага на пациенти, които вече приемат системен бета-блкер. Отговорът на тези пациенти трябва да бъде наблюдаван внимателно. Използването на два локални бета-блокери не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анафилактични реакции

При прилагане на бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или анамнеза за тежки анафилактични реакции към редица алергени е възможно да реагират по-силно към повторно дразнене с такива алергени и да не отговарят 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 процедури на филтрация.

Хирургична анестезия

Бета-блокиращите офталмологични лекарства могат да блокират системните бета-агонистични ефекти, например на адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът прилага тимолол.

Съпътстваща терапия

Тимолол може да взаимодейства с други лекарства (вж. точка 4.5).

Употребата на два локални бета-блокери или два локални простагландини не се препоръчва.

Очни ефекти

Възможно е латанопрост постепенно да промени цвета на окото, чрез увеличаване количеството на кафяв пигмент в ириса.

Подобно на опита с капки за очи, съдържащи латанопрост, повишена пигментация на ириса се наблюдава при 16 - 20 % от всички пациенти, лекувани с латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор в продължение на една година (въз основа на снимки). Този ефект е наблюдаван основно при пациенти, при които ирисът е съставен от смесени цветове, напр. зелено-кафяв, жълто-кафяв или синьо/сиво-кафяв, дължащ се на повишеното количество меланин в стромалните меланоцити на ириса. Обикновено, кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на засегнатите очи, но целият ирис или части от него могат да станат по-кафяви. Такава промяна е наблюдавана рядко при пациенти с хомогенно сини, сиви, зелени или кафяви очи при двугодишно лечение с латанопрост в условията на клинични проучвания.

Промяната в цвета на ириса се проявява бавно и може да остане незабележима с месеци, години, и не е свързана с никакви симптоми или патологични изменения.



След прекратяване на лечението, не се наблюдава по-нататъшно увеличаване на кафявия пигмент в ириса, но полученото изменение на цвета може да остане постоянно.

Невусите или точиците в ириса не са били повлияни от лечението.

При клинични изпитвания не е наблюдавано кумулиране на пигмент в трабекуларната мрежа или на друго място в предната камера. Все пак, пациентите трябва редовно да бъдат изследвани и ако клиничното състояние го налага, лечението може да бъде прекратено при повишена пигментация на ириса.

Пациентите трябва да бъдат информирани още преди започване на лечението за вероятността от настъпване на промени в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до постоянна хетерохромия. Не е документиран опит при употребата на латанопрост при възпалителна и неоваскуларна глаукома, хронична закритоъгълна или вродена глаукома, при откритоъгълна глаукома при пациенти с псевдоафакия и при пигментна глаукома.

Латанопрост няма или има незначително въздействие върху зеницата, но не е документиран опит при остри пристъпи на закритоъгълна глаукома. Ето защо е препоръчително латанопрост/тимолол да се прилага с повишено внимание при такива заболявания до придобиване на по-голям опит.

Латанопрост трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза херпесен кератит и трябва да се избягва в случай на активен херпес симплекс кератит и при пациенти с анамнеза за повтарящ се херпесен кератит, особено свързан с простагландинови аналози.

Има съобщения за макулен едем, включително кистозен макулен едем, по време на лечение с латанопрост, главно при пациенти с афакия, при пациенти с псевдоафакия с разкъсана задна капсула на очната леща или при пациенти с рискови фактори за макулен едем. Латанопрост/тимолол трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Използване на контактни лещи

Лапрол капки за очи, разтвор съдържа бензалкониев хлорид, който често се използва като консервант при някои офталмологични продукти. Има съобщения, че бензалкониевият хлорид причинява точковидна кератопатия и/или токсична улцеративна кератопатия, може да причини очно дразнене и е известно, че обезцветява меките контактни лещи. Необходимо е внимателно проследяване при честа или продължителна употреба на Лапрол капки за очи, разтвор при пациенти със сухота в очите или при заболявания, при които роговицата е увредена. Контактните лещи могат да абсорбират бензалкониев хлорид, затова те трябва да се свалят преди да се приложи Лапрол капки за очи, разтвор, и могат да бъдат поставени отново след 15 минути (вж. точка 4.2).

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

Не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия с латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор.

Има съобщения за парадоксално повишение на вътреочното налягане след едновременно очно приложение на два простагландинови аналога. По тази причина, не се препоръчва употребата на два или повече простагландина, простагландинови аналози или простагландинови производни.

Съществува възможност за адитивни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато офталмологичните разтвори с бета-блокери се прилагат едновременно с перорални блокери на калциевите канали, бета-блокери, антиаритмични средства (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатомиметици, гванетидин.



Потенцирана системна бета-блокада (напр. понижена сърдечна честота, депресия) е съобщавана при комбинирано лечение с CYP2D6 инхибитори (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада могат да се усилят, когато латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор се прилага при пациенти, които вече приемат перорални бета-адренергични блокери, поради което използването на два или повече локални бета-адренергични блокери не се препоръчва.

Понякога се съобщава за мидриаза при едновременна употреба на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинефрин).

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

Бета-блокерите могат да увеличат хипогликемичния ефект на антидиабетните средства. Бета-блокерите 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 адекватни данни за употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се прилага по време на бременност, освен при категорична необходимост. За понижаване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Епидемиологичните проучвания не разкриват малформативни ефекти, но показват риск от забавяне на вътрематочния растеж на плода при перорално приложение на бета-блокери. В допълнение, признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) са наблюдавани при новороденото когато бета-блокерите са прилагани непосредствено преди раждането. Новороденото трябва да бъде внимателно наблюдавано през първите дни от живота му, ако латанопрост/тимолол е прилаган непосредствено преди раждането.

Следователно латанопрост/тимолол не трябва да се прилага по време на бременност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Бета-блокерите се екскретират в кърмата. Въпреки това при приложение на тимолол капки за очи в терапевтични дози е слабо вероятно да се достигнат такива концентрации в кърмата, които да предизвикат клинични симптоми на бета-блокада при новороденото. За редуциране на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Латанопрост и неговите метаболити могат да преминат в кърмата.

Следователно, латанопрост/тимолол не трябва да се използва при жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прилагането на капки за очи може да причини преходно замъгляване на зрението и отзвучаване на тези прояви, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

При някои пациенти със значително увреждане на роговицата в много редки случаи се съобщава за калцификация на роговицата във връзка с употребата на фосфат-съдържащи капки за очи.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции на латанопрост са свързани с очите. По данни от разширената фаза на основните проучвания на латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор, при 16 – 20 % от пациентите е наблюдавана повишена пигментация на ириса, която може да бъде постоянна. В едно открито 5-годишно проучване за безопасност с латанопрост, при 33 % от пациентите се наблюдава пигментация на ириса (вж. точка 4.4). Другите очни нежелани реакции обикновено са преходни и възникват след прилагане на доза.

За тимолол, най-сериозните нежелани реакции са от системен характер, включително брадикардия, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, бронхоспазъм и алергични реакции.

Подобно на други офталмологични лекарства за локално проложение, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да причини нежелани реакции, подобни на тези, наблюдавани при бета-блокери за системно приложение. Честотата на системни нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска в сравнение с честотата при системно приложение. Изброените нежелани реакции включват нежелани реакции, наблюдавани при класа на офталмологичните бета-блокери.

Свързаните с лечението нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания с латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор, са изброени по-долу.

Нежеланите реакции са категоризирани 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: увеличена пигментация на ириса

Чести: очно дразнене (включително щипане, парене и сърбеж), болка в окото

Нечести: очна хиперемия, конюнктивит, замъглено зрение, повишена лакримация, блефарит, нарушения на роговицата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: кожен обрив, пруритус

Допълнителни нежелани събития, специфични при употреба на отделните компоненти на латанопрост/тимолол капки за очи, които са съобщени или в клинични проучвания, или спонтанни съобщения, или в наличната литература.

За латанопрост те са:

Инфекции и инфестации:

Херпесен кератит

Нарушения на нервната система:



Замайване

Нарушения на очите:

Промени в миглите и околоочния мъх (увеличени дължина, дебелина, пигментация и брой), точковидни епителни ерозии, периорбитален едем, ирит/увеит, макулен едем (при пациенти с афакия, пациенти с псевдоафакия с разкъсана задна капсула на лещата или при пациенти с известни рискови фактори за макулен едем). Сухо око, кератит, едем и ерозия на роговицата, неправилна посока на миглите, което понякога води до очно дразнене, киста на ириса, фотофобия, периорбитални изменения и изменения на клепача, в резултат на които се увеличава дълбочината на сулкуса на клепача.

Сърдечни нарушения:

Влошаване на ангина пекторис при пациенти със съществуващо заболяване, сърцебиене

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Астма, влошаване на астма, задух

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Потъмняване кожата на клепачите

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Болка в ставите, мускулна болка

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Болка в гърдите

За тимолол те са:

Нарушения на имунната система:

Системни алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, сърбеж, анафилактични реакции.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Хипогликемия

Психични нарушения:

Безсъние, депресия, кошмари, загуба на памет.

Нарушения на нервната система:

Синкоп, цереброваскуларен инцидент, церебрална исхемия, засилване на признаците и симптомите на миастения гравис, замайване, парестезии, главоболие.

Нарушения на очите:

Признаци и симптоми на очно дразнене (напр. чувство за изгаряне, парене, сърбеж, сълзене, зачервяване), блефарит, кератит, замъглено виждане и отлепване на хороидеята след филтриращо хирургично лечение (вж. точка 4.4), намалена чувствителност на роговицата, сухота в очите, ерозия на роговицата, птоза, диплопия.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Брадикардия, болка в гърдите, сърцебиене, едем, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларен блок, сърдечен арест, сърдечна недостатъчност



Съдови нарушения:

Хипотония, феномен на Рейно, студени крайници

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Бронхоспазъм (главно при пациенти със съществуващо бронхоспастично заболяване), задух, кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Дисгеузия, гадене, диспепсия, диария, сухота в устата, болка в областта на корема, повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Алопеция, псориазиформен обрив или обостряне на псориазис, кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан:

Миалгия

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

Сексуална дисфункция, понижено либидо

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Астения/умора

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Няма налични данни за предозиране при хора с латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор.

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

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

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

Лечение:

Стомашен лаваж при необходимост.

Симптоматично лечение:

Латанопрост се метаболизира в значителна степен по време на първото преминаване през черния дроб. При здрави доброволци, интравенозна инфузия на 3 микрограма/kg не предизвиква симптоми, но доза от 5,5 - 10 микрограма/kg предизвиква гадене, болка в областта на корема, замаяване, умора, горещи вълни и изпотяване. По тежест, тези явления са слабо до умерено изразени и са отзвучавали 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
АТС код: S01E D51

Механизъм на действие:

Латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор съдържа две активни вещества: латанопрост и тимолол малеат. Тези две съставки понижават повишеното вътреочно налягане чрез допълващи се механизми на действие, а комбинираният ефект води до допълнително намаляване на вътреочното налягане, в сравнение с всяко едно от веществата поотделно.

Активното вещество латанопрост, простагландин F2 алфа аналог, е селективен простаноид FR рецепторен агонист, който понижава вътреочното налягане като увеличава оттичането на вътреочна течност. Основният механизъм на действие е увеличено увеосклерално оттичане. Освен това, има съобщения за увеличение на капацитета на оттичане в някаква степен (намалена резистентност на трабекуларното оттичане) при хора. Латанопрост няма значим ефект върху производството на вътреочна течност, бариерата кръв-вътреочна течност или вътреочната циркулация на кръвта. Продължителното приложение на латанопрост в очите на маймуна, която е претърпяла извънкапсулна екстракция на лещата, не е повлияло кръвоносните съдове на ретината, което е било определено чрез флуоресцентна ангиография. При краткосрочно лечение латанопрост не предизвиква излив на флуоресцин в задния очен сегмент при пациенти с псевдофакия.

Тимолол е бета-1 и бета-2 (неселективен) адренорецепторен блокер, който не притежава значителна симпатомиметична активност, директно потискащо миокарда действие или мембраностабилизиращ ефект. Тимолол понижава вътреочното налягане, 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 сигнификантно влияние на тимолол върху пропускливостта на бариерата кръв-вътреочна течност за плазмените протеини. При зайци, тимолол няма ефект върху локалния очен кръвоток след продължително лечение.

Фармакодинамични ефекти:

В проучвания за установяване на дозата, латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор предизвиква значително по-силно понижаване на средното денонощно ВОН в сравнение с латанопрост и тимолол, приложени веднъж дневно като монотерапия. В две добре контролирани, двойно-слепи, 6-месечни клинични проучвания, понижаващият ВОН ефект на латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор е сравнен с латанопрост и тимолол монотерапия при пациенти с ВОН най-малко 25 mm Hg или по-високо. След 2 до 4-седмична въвеждаща терапия с тимолол (5 mm Hg средно понижение на ВОН от началото на проучването), допълнително понижаване на средното денонощно ВОН с 3,1; 2,0 и 0,6 mmHg са наблюдавани след 6 месеца лечение съответно с латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор и латанопрост и тимолол (два пъти дневно). Понижаващият ВОН ефект на латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор се поддържа в открито 6-месечно продължение на тези проучвания.

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

При недостатъчна ефикасност на фиксираната комбинация трябва да се има предвид, че резултати от проучвания показват, че използването на нефиксирано приложение на тимиолол



латанопрост веднъж дневно, може да бъде също ефективно.

Действието на латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор настъпва в рамките на един час, максимален ефект се наблюдава след шест до осем часа. След многократно приложение се наблюдава адекватен понижаващ ВОН ефект до 24 часа след дозиране.

5.2. Фармакокинетични свойства

Латанопрост:

Латанопрост е изопропил-естерен лекарствен прекурсор, който сам по себе си не е активен, 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 навлиза във вътреочната течност, се хидролизира при преминаването си през роговицата. Проучвания при хора показват, че максималната концентрация във вътреочната течност, от приблизително 15-30 ng/ml, се достига около два 2 часа след локалното самостоятелно приложение на латанопрост. При маймуни, след локално приложение латанопрост се разпределя предимно в предния 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 кратък полуживот в плазмата, а 17 минути след локално очно прилагане системната бионаличност на киселината на латанопрост е 45 %. Киселината на латанопрост се свързва в 87 % с плазмените протеини.

В окото, киселината на латанопрост практически не се метаболизира. Основният метаболизъм се извършва в черния дроб. При изпитвания върху животни, основните метаболити - 1,2-динор и 1,2,3,4-тетра метаболитите, нямат или имат съвсем слаба биологична активност и се екскретират предимно в урината.

Тимолол:

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 приложение на една капка за очи във всяко око веднъж дневно (300 микрограма/ден). Полуживотът на тимолол в плазмата е около 6 часа. Тимолол в значителна степен се метаболизира в черния дроб. Метаболитите се екскретират с урината, заедно с известно количество непроменен тимолол.

Латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор:

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Профилът на безопасност след очно и системно приложение на индивидуалните компоненти е добре установен. Не са наблюдавани нежелани очни или системни ефекти при зайци, локално третирани с фиксирана комбинация или с едновременно приложени очни разтвори на латанопрост и тимолол. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал след прилагане на всеки един от компонентите. Латанопрост не повлиява заздравяването на рана на роговицата в око на заек, докато тимолол инхибира този процес при око на заек и маймуна, когато се прилага по-често от веднъж дневно.

По отношение на латанопрост, не са установени ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове, както и тератогенна активност при плъхове и зайци. Не е установена ембриотоксичност при плъхове след приложение на интравенозни дози до 250 микрограма/kg.



на ден. Независимо от това, при зайци след прилагане на интравенозни дози от 5 микрограма/kg на ден (около 100 пъти клиничната доза) и по-високи, латанопрост предизвиква ембрио-фетална токсичност, характеризираща се с повишена честота на късна резорбция и аборт, както и с намалено тегло на фетуса.

Тимолол не показва 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 дихидрогенфосфат, монохидрат
Натриев хлорид
Динатриев фосфат, безводен
Бензалкониев хлорид
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Проучвания *in vitro* показват, че настъпва преципитация, когато капки за очи, съдържащи тиомерсал се смесят с латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор. Ако такива лекарства се използват заедно с латанопрост/тимолол капки за очи, разтвор, капките за очи трябва да се прилагат с интервал от най-малко 5 минути.

6.3. Срок на годност

Неотворен:	2 години
Срок на годност след първо отваряне:	28 дни
Съхранение след първо отваряне:	Да се съхранява под 25°C. Бутилката да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилна камера (2°C - 8°C).
За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5. Данни за опаковката

LDPE бутилка (5 ml) и капкомер, HDPE-капачка на винт и LDPE-капачка за допълнителна защита.

Всяка бутилка съдържа 2,5 ml капки за очи, разтвор.

Лапрол капки за очи, разтвор се предлага в следните опаковки:

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капачката за допълнителна защита трябва да се отстрани преди употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20110251

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

Дата на първо разрешаване: 15.04.2011 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

