

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Glabilux<sup>®</sup> Plus, 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči, rastvor

INN: timolol/bimatoprost

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora sadrži 5 mg timolola (što odgovara 6,8 mg timolol-maleata) i 0,3 mg bimatoprosta.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, bezbojan vodeni rastvor bez vidljivih čestica.

pH: 6,8-7,8

Osmolarnost: 290 mOsm/Kg ± 10 % (261-319 mOsm/Kg)

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Snižavanje očnog pritiska kod odraslih pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili očnom hipertenzijom, koji nedovoljno reaguju na lokalne beta-blokatore ili analoge prostaglandina.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### **Preporučena doza za odrasle (uključujući i starije osobe)**

Preporučena doza jeste jedna kap rastvora Glabilux Plus u obolelo oko (oči) jedanput dnevno, primenjeno bilo ujutru ili uveče. Lek se mora primeniti u isto vreme svakog dana.

Postojeći literaturni podaci za rastvor sa konzervansom timolol/bimatoprosta 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, ukazuju da bi večernje doziranje moglo biti efikasnije u snižavanju očnog pritiska od jutarnjeg doziranja. Međutim, prilikom razmatranja jutarnjeg ili večernjeg doziranja treba uzeti u obzir i verovatnoću komplikacije (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se propusti jedna doza, lečenje treba nastaviti sledećom planiranom dozom. Doza leka ne sme preći jednu kap dnevno u obolelo oko (oči).

##### **Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre**

Rastvor bez konzervansa timolol/bimatoprosta 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre i stoga se treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata.

##### **Pedijatrijska populacija**

Bezbednost i efikasnost rastvora bez konzervansa timolol/bimatoprosta 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči nisu ustanovljene kod dece mlađe od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

### Način primene

Ukoliko se primenjuje više od jednog lokalnog oftalmološkog leka, potrebno ih je primenjivati u razmaku od najmanje 5 minuta.

Nazolakrimalnom okluzijom ili zatvaranjem kapaka u trajanju od dva minuta, smanjuje se sistemska resorpcija leka. To može dovesti do smanjenja sistemskih neželjenih dejstava i do povećanja lokalne aktivnosti.

Glabilux Plus kapi za oči, rastvor je sterilan rastvor koji ne sadrži konzervans.

Pacijente treba uputiti da operu ruke pre upotrebe i da izbegavaju da vrh kontejnera dođe u dodir sa očima ili okolnim strukturama jer to može dovesti do povrede oka. Pacijente takođe treba uputiti da se rastvori za okularnu upotrebu, ukoliko se sa njima nepravilno rukuje, mogu kontaminirati bakterijama za koje se zna da izazivaju očne infekcije. Upotreba kontaminiranih rastvora može dovesti do ozbiljnih oštećenja oka i naknadnog gubitka vida.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Reaktivne bolesti disajnih puteva, koje obuhvataju bronhijalnu astmu ili istoriju bronhijalne astme, tešku hroničnu opstruktivnu bolest pluća.
- Sinusna bradikardija, *sick-sinus* sindrom, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena, nekontrolisan pejsmejerom. Očigledna srčana insuficijencija, kardiogeni šok.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Aktivne supstance (timolol/bimatoprost) u leku Glabilux Plus mogu da se sistemski resorbuju, poput drugih lokalno primenjenih oftalmoloških preparata. Nije primećeno povećanje sistemske resorpcije pojedinačnih aktivnih supstanci kod rastvora sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči.

Zbog beta-adrenergičke komponente timolola, mogu da se pojave iste kardiovaskularne, plućne i druge neželjene reakcije koje se dešavaju kod sistemskih beta-blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih dejstava nakon primene lokalnog oftalmološkog preparata je manja nego kod sistemske primene. Da bi se smanjila sistemska resorpcija, videti odeljak 4.2.

#### Kardiološki poremećaji

Pacijenti koji boluju od kardiovaskularnih bolesti (npr. koronarna bolest srca, *Prinzmetal*-ova angina i srčana insuficijencija) i primaju hipotenzivnu terapiju beta-blokatorima trebalo bi posebno da se pregledaju i treba razmotriti terapiju drugim aktivnim supstancama. Pacijente sa kardiovaskularnim oboljenjima treba pratiti zbog znakova pogoršanja ovih bolesti i zbog neželjenih reakcija.

Zbog svog negativnog dejstva na vreme provođenja, beta-blokatori treba veoma pažljivo da se daju pacijentima koji imaju srčani blok prvog stepena.

#### Vaskularni poremećaji

Pacijente sa ozbiljnim poremećajima periferalne cirkulacije (odnosno sa teškim oblicima *Raynaud*-ove bolesti ili *Raynaud*-ovog sindroma) treba sa oprezom lečiti.

#### Respiratorni poremećaji

Respiratorne reakcije, uključujući smrt usled bronhospazma kod pacijenata koji imaju astmu, prijavljene su nakon primene nekih oftalmoloških beta-blokatora.

Lek Glabilux Plus treba oprezno koristiti kod pacijenata sa blagom/umerenom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) i samo ako potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik.

### Endokrini poremećaji

Beta-adrenergički blokatori treba oprezno da se primenjuju kod pacijenata koji su podložni spontanoj hipoglikemiji ili kod onih sa nestabilnim dijabetesom, pošto beta-blokatori mogu da zamaskiraju znake i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori takođe mogu da zamaskiraju simptome hipertireoidizma.

### Bolesti rožnjače

Oftalmološki beta-blokatori mogu da izazovu suvoću očiju. Pacijente koji imaju oboljenja rožnjače treba oprezno lečiti.

### Ostali beta-blokatori

Dejstvo na intraokularni pritisak ili poznata dejstva sistemskih beta-blokatora mogu da se povećaju kada se timolol daje pacijentima koji već primaju neki sistemski beta-blokator. Odgovori ovih pacijenata moraju pažljivo da se prate. Upotreba dva lokalna beta-adrenergička blokatora nije preporučljiva (videti odeljak 4.5).

### Anafilaktičke reakcije

Dok se uzimaju beta-blokatori, pacijenti koji imaju istoriju pojave atopije ili teških anafilaktičkih reakcija na različite alergene, mogu da imaju više reakcija kod ponovljene pojave tih alergena, a da pri tom ne odreaguju na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi kod anafilaktičkih reakcija.

### Odvajanje horoidee

Odvajanje horoidee je prijavljeno kod lečenja vodenom supresijom (npr. timolol, acetazolamid) nakon sprovedenih procedura filtracije.

### Hirurška anestezija

Oftalmološki preparati beta-blokatora mogu da blokiraju dejstva sistemskih beta-agonista, npr. adrenalina. Anesteziozi treba da budu obavešteni kada pacijent prima timolol.

### Bolesti jetre

Kod pacijenata sa istorijom blagog oboljenja jetre ili abnormalnim početnim vrednostima alanin aminotransfereze (ALT), aspartat aminotransfereze (AST) i/ili bilirubina, bimatoprost ne izaziva neželjene reakcije na funkcionisanje jetre tokom upotrebe duže od 24 meseca. Nisu poznate neželjene reakcije timolola za oftalmološke indikacije na funkciju jetre.

### Poremećaji oka

Pre samog početka lečenja, pacijenti treba da budu obavešteni o mogućem rastu trepavica i hiperpigmentaciji periorbitalne kože, pošto su ove pojave primećene tokom lečenja rastvorom bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči. Pojačana braon pigmentacija irisa je takođe primećena za vreme lečenja timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapima za oči sa konzervansom. Pojačana pigmentacija irisa može biti trajna i može dovesti do razlike u izgledu očiju, ukoliko se leči samo jedno oko.

Nakon prestanka primene rastvora timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, pigmentacija irisa može ostati trajna. Nakon 12 meseci lečenja rastvorom sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, incidenca pigmentacije irisa bila je 0,2%. Nakon 12 meseci lečenja isključivo kapima za oči sa bimatoprostom, incidenca je bila 1,5%, a nije došlo do povećanja u naredne 3 godine lečenja. Do promene pigmentacije dolazi usled povećanog sadržaja melanina u melanocitima pre nego u povećanju broja melanocita. Dugoročni efekti pojačane pigmentacije irisa nisu poznati. Promene boje irisa kod oftalmološke primene bimatoprost mogu da se ne primete nekoliko meseci do nekoliko godina. Ni

nevusi ni pege na irisu nisu pogođene ovim lečenjem. Prijavljeno je da je pigmentacija tkiva u periorbitalnoj regiji reverzibilna kod nekih pacijenata.

Makularni edem, uključujući cistoidni edem makule prijavljen je kod upotrebe rastvora sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči. Stoga lek Glabrilux Plus treba upotrebljavati s oprezom kod pacijenata sa afakijom, pseudofakijom sa oštećenom posteriornom kapsulom sočiva ili kod pacijenata sa poznatim rizikom za pojavu makularnog edema (npr. intraokularna operacija, okluzija retinalne vene, zapaljensko oboljenje oka i dijabetesna retinopatija).

Lek Glabrilux Plus treba upotrebljavati s oprezom kod pacijenata koji imaju aktivno intraokularno zapaljenje (npr. uveitis), jer zapaljenje može da se pogorša.

#### Poremećaji kože

Postoji mogućnost pojave rasta dlaka u regiji gde rastvor timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči više puta dođe u kontakt sa površinom kože. Zbog toga je važno da se Glabrilux Plus primenjuje prema uputstvu i da se izbegne slivanje rastvora niz obraz ili neke druge delove kože.

#### Ostala stanja

Rastvor bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči nije proučavan kod pacijenata sa zapaljenskim stanjima oka, neovaskularnim zapaljenskim, glaukomom zatvorenog ugla, urođenim glaukomom ili glaukomom uskog ugla.

Studije sa bimatoprostom od 0,3 mg/mL kod pacijenata sa glaukomom ili očnom hipertenzijom, pokazuju da učestalije izlaganje oka više od jednoj dozi bimatoprost dnevno može da umani efekat snižavanja očnog pritiska. Pacijente koji koriste lek Glabrilux Plus sa drugim prostaglandinskim analogima treba pratiti zbog promena intraokularnog pritiska.

Pacijenti koji u anamnezi imaju kontaktnu preosetljivost na srebro ne treba da koriste ovaj lek jer raspršene kapi mogu da sadrže srebro u tragovima.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene studije interakcija sa bimatoprost/timolol fiksnom kombinacijom.

Postoji mogućnost za aditivno dejstvo koje će dovesti do pojave hipotenzije, i/ili izražene bradikardije kada se oftalmološki rastvor beta-blokatora primenjuju istovremeno sa oralnim blokatorima kalcijumskih kanala, gvanetidinom ili beta-adrenergičkim blokatorima, parasimpatomimeticima, antiaritmicima (uključujući amjodaron) i glikozidima digitalisa.

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporenje pulsa, depresija) pri istovremenoj primeni inhibitora CYP2D6 (npr. hinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Midrijaza koja je rezultat istovremene upotrebe oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina), povremeno je bila primećena.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni bimatoprost/timolol fiksne kombinacije kod trudnica. Lek Glabrilux Plus ne treba da se koristi tokom trudnoće, osim ako nije očigledno neophodan. Za smanjenje sistemske repsorpcije, videti odeljak 4.2.

### *Bimatoprost*

Ne postoje odgovarajući klinički podaci o izloženosti bimatoprostu tokom trudnoće. Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost pri primeni visokih doza koje izazivaju toksičnost kod majki (videti odeljak 5.3).

### *Timolol*

Epidemiološke studije nisu otkrile malformativne efekte, ali prikazale su rizik za intrauterini zastoje rasta, kada se beta-blokatori primenjuju oralnim putem. Osim toga, znaci i simptomi blokade beta-adrenergičkih receptora (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres sindrom i hipoglikemija) primećeni su u neonatalnom periodu, kada su se beta-blokatori primenjivali sve do porođaja. Ukoliko se Glabrilux Plus primenjuje do porođaja, novorođenče treba pažljivo da se prati tokom prvih dana života. Studije sprovedene na životinjama sa timololom pokazale su reproduktivnu toksičnost pri primeni doza koje su značajno više od onih koje se koriste u kliničkoj praksi (videti odeljak 5.3).

### Dojenje

#### *Timolol*

Beta blokatori se izlučuju u majčino mleko. Međutim, pri primeni terapijskih doza timolola u kapima za oči, malo je verovatno da bi bila prisutna dovoljna količina u majčinom mleku koja bi dovela do pojave kliničkih simptoma beta-blokade kod odojčeta. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

### *Bimatoprost*

Nije poznato da li se bimatoprost izlučuje u majčino mleko, ali se izlučuje u mleko ženke pacova. Lek Glabrilux Plus ne bi trebalo da se primenjuje tokom dojenja.

### Plodnost

Ne postoje nikakvi podaci o dejstvu rastvora bez konzervansa timolol/bimatoprosta 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči na plodnost kod ljudi.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Glabrilux Plus ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kao i kod drugih preparata za oči, ukoliko se pojavi prolazno zamagljenje vida pri primeni leka, potrebno je da pacijent sačeka sa vožnjom ili rukovanjem mašinama dok se vid ne izbistri.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### **Timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, rastvor bez konzervansa**

#### *Sažetak bezbednosnog profila*

Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim studijama gde se koristio timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, rastvor bez konzervansa, bila su ograničena na ona koja su ranije bila prijavljena za pojedinačne aktivne supstance bimatoprost i timolol. Nikakve nove neželjene reakcije, specifične za timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, rastvor bez konzervansa, nisu prijavljene u kliničkim studijama.

Većina neželjenih reakcija na lek prijavljena u kliničkim studijama gde se koristio rastvor bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, odnosila se na oko, bila je blagog oblika i nijedna od njih nije bila ozbiljna. Na osnovu studije sa rastvorom bez konzervansa timolol/bimatoprosta 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči u trajanju od 12 nedelja, najčešće prijavljena neželjena reakcija na lek bila je konjunktivalna hiperemija (uglavnom neznatna ili blagog oblika i veruje se da nije zapaljenske prirode) kod približno 26% pacijenata, što je dovelo do prekida terapije kod 1,5% pacijenata.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 prikazuje neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih studija i sa rastvorom bez konzervansa i sa rastvorom sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči (sve neželjene reakcije su opisane opadajućim redosledom u odnosu na ozbiljnost u okviru svake grupe učestalosti pojave tih reakcija) ili u postmarketinškom periodu.

Učestalost pojave mogućih neželjenih reakcija definisana je sledećom konvencijom:

Veoma često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Povremeno	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Retko	$\geq 1/10000$ do $< 1/1000$
Veoma retko	$< 1/10000$
Nepoznato	ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

**Tabela 1.**

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nepoznato	reakcije preosetljivosti uključujući znake ili simptome alergijskog dermatitisa, angioedema, alergije oka
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	insomnija <sup>2</sup> , noćne more <sup>2</sup>
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	glavobolja, vrtoglavica <sup>2</sup>
	Nepoznato	disgeuzija <sup>2</sup>
<i>Poremećaji oka</i>	Veoma često	konjunktivalna hiperemija
	Često	tačkasti keratitis, erozija rožnjače <sup>2</sup> , osećaj pečenja <sup>2</sup> , iritacija konjunktive <sup>1</sup> , svrab u oku, osećaj peckanja ili žarenja u oku <sup>2</sup> , osećaj stranog tela u oku, suvoća oka, eritem očnih kapaka, bol u oku, fotofobija, iscedak iz oka <sup>2</sup> , poremećaj vida <sup>2</sup> , svrab očnih kapaka, pogoršanje oštine vida <sup>2</sup> , blefaritis <sup>2</sup> , edem očnih kapaka, iritacija oka, pojačano suzenje, rast trepavica
	Povremeno	iritis <sup>2</sup> , konjunktivalni edem <sup>2</sup> , bol u očnim kaptima <sup>2</sup> , abnormalni osećaj u oku <sup>1</sup> , astenopija, trihiza <sup>2</sup> , hiperpigmentacija irisa <sup>2</sup> , produbljivanje sulkusa očnog kapka <sup>2</sup> , povlačenje očnih kapaka <sup>2</sup> , promena boja trepavica (tamnjenje) <sup>1</sup>

	Nepoznato	cistoidni makularni edem <sup>2</sup> , oticanje oka, zamagljen vid <sup>2</sup>
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Nepoznato	bradikardija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	rinitis <sup>2</sup>
	Povremeno	dispneja
	Nepoznato	bronhospazam (pretežno kod pacijenata koji su ranije imali bronhospastične bolesti) <sup>2</sup> , astma
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	pigmentacija ruba očnog kapka <sup>2</sup> , hirzutizam <sup>2</sup> , hiperpigmentacija kože oko očiju.
	Nepoznato	alopecija <sup>2</sup>
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Nepoznato	umor

1 neželjene reakcije zabeležene samo sa rastvorom bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči

2 neželjene reakcije zabeležene samo sa rastvorom sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči

Poput drugih lokalnih oftalmoloških lekova, lek Glabrilux Plus (bimatoprost/timolol) se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Resorpcija timolola može prouzrokovati slične neželjene reakcije kao što je prikazano kod sistemskih beta-blokatora. Incidenca sistemske neželjene reakcije na lek, nakon primene lokalnog oftalmološkog leka, niža je nego kod sistemske primene. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Dodatne neželjene reakcije koje su primećene kod obe aktivne supstance (bimatoprost ili timolola) i koje potencijalno mogu da se pojave pri primeni leka Glabrilux Plus su dole navedene u Tabeli 2:

**Tabela 2.**

<b>Klasifikacija sistema organa</b>	<b>Neželjene reakcije</b>
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	sistemske alergijske reakcije uključujući anafilaksu <sup>1</sup>
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	hipoglikemija <sup>1</sup>
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	depresija <sup>1</sup> , gubitak pamćenja <sup>1</sup>
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	sinkopa <sup>1</sup> , cerebrovaskularni insult <sup>1</sup> , povećanje znakova i simptoma mijastenije gravis <sup>1</sup> , parestezija <sup>1</sup> , cerebralna ishemija <sup>1</sup>
<i>Poremećaji oka</i>	smanjena kornealna osetljivost <sup>1</sup> , diplopija <sup>1</sup> , ptoza <sup>1</sup> , odvajanje sudovnjače oka nakon operacionog zahvata filtracije (videti odeljak 4.4) <sup>1</sup> , keratitis <sup>1</sup> , blefarospazam <sup>2</sup> , retinalna hemoragija <sup>2</sup> , uveitis <sup>2</sup>
<i>Kardiološki poremećaji</i>	atrioventrikularni blok <sup>1</sup> , srčani zastoj <sup>1</sup> , aritmija <sup>1</sup> , srčana insuficijencija <sup>1</sup> , kongestivna srčana insuficijencija <sup>1</sup> , bol u grudima <sup>1</sup> , palpitacija <sup>1</sup> , edem <sup>1</sup>

<i>Vaskularni poremećaji</i>	hipotenzija <sup>1</sup> , hipertenzija <sup>2</sup> , Raynaud-ov fenomen <sup>1</sup> , hladne ruke i noge <sup>1</sup> ,
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	egzacerbacija astme <sup>2</sup> , egzacerbacija HOBP <sup>2</sup> , kašalj <sup>1</sup>
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	mučnina <sup>1, 2</sup> , dijareja <sup>1</sup> , dispepsija <sup>1</sup> , suva usta <sup>1</sup> , bol u abdomenu <sup>1</sup> , povraćanje <sup>1</sup>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	psorijatični osip ili pogoršanje psorijaze <sup>1</sup> , osip na koži <sup>1</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	mijalgija <sup>1</sup>
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	seksualna disfunkcija <sup>1</sup> , smanjeni libido <sup>1</sup>
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	astenija <sup>1, 2</sup>
<i>Ispitivanja</i>	abnormalni rezultati testova funkcije jetre <sup>2</sup>

<sup>1</sup> neželjene reakcije koje su primećene kod primene timolola u monoterapiji

<sup>2</sup> neželjene reakcije koje su primećene kod primene bimatoprostu u monoterapiji

#### Neželjene reakcije prijavljene pri primeni kapi koje sadrže fosfate

Prijavljeni su veoma retki slučajevi kalcifikacije rožnjače povezani sa primenom kapi koje sadrže fosfate kod nekih pacijenata sa značajnim oštećenjem rožnjače.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Malo je verovatno da će doći do predoziranja lekom Glabrilux Plus pri okularnoj primeni leka ili da je ona povezana sa toksičnošću.

#### *Bimatoprost*

Ukoliko se lek Glabrilux Plus slučajno proguta, sledeće informacije mogu biti od koristi: tokom dvonedeljnih studija oralne primene leka kod pacova i miševa u dozama većim od 100 mg/kg/dan nije došlo do pojave toksičnosti. Ova doza izražena u mg/m<sup>2</sup> je najmanje 70 puta veća od količine leka Glabrilux Plus koja se nalazi u bočici, a koju bi dete sa telesnom masom od 10 kg moglo slučajno da proguta.

#### *Timolol*

Simptomi sistemskog predoziranja timololom jesu: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, glavobolja, vrtoglavica, nedostatak vazduha i srčani zastoje. Ispitivanje kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji su uzimali timolol pokazalo je da se timolol ne dijalizuje brzo.



Ukoliko dođe do predoziranja, lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na oko; beta-adrenergički blokatori

**ATC šifra:** S01ED51

#### Mehanizam dejstva:

Lek Glabrilux Plus sadrži dve aktivne supstance: bimatoprost i timolol. Ove dve komponente snižavaju povišeni intraokularni pritisak (IOP) komplementarnim mehanizmima dejstva i kad se kombinuju dovode do dodatnog sniženja intraokularnog pritiska u poređenju sa primenom samo jedne od komponenti. Rastvor bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči deluje veoma brzo nakon primene.

Bimatoprost je potentan lek za sniženje očnog pritiska. To je sintetski prostamid, strukturno sličan prostaglandinu  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), koji ne deluje preko poznatih prostaglandinskih receptora. Bimatoprost selektivno imitira efekte novootkrivenih biosintetizovanih supstanci poznatih kao prostamidi. Međutim, struktura prostamidskih receptora nije još uvek identifikovana. Mehanizam pomoću koga bimatoprost snižava očni pritisak kod ljudi je pojačano trabekularno i uveoskleralno oticanje očne vodice.

Timolol je neselektivni blokator  $\beta_1$  i  $\beta_2$  adrenergičkih receptora koji nema značajnu intrinzičnu simpatomimetsku aktivnost, direktno depresorno dejstvo na miokard ili lokalno anestetičko dejstvo (stabilizacija ćelijske membrane). Timolol snižava povišeni intraokularni pritisak (IOP) smanjujući stvaranje očne vodice. Precizan mehanizam dejstva nije jasno ustanovljen, verovatno se sprečava sinteza cikličnog AMP-a izazvana endogenom beta-adrenergičkom stimulacijom.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

12-nedeljna klinička studija (dvostruko maskirana, randomizirana, paralelna grupa) upoređivala je efikasnost i bezbednost rastvora bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči sa rastvorom sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči kod pacijenata sa glaukomom ili očnom hipertenzijom. Rastvor bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči je postigao neinferiornu efikasnost snižavanja IOP u odnosu na rastvor sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči: gornja granica od 95% CI razlike između terapije bilo je u okviru unapred definisane margine od 1,5 mm Hg prilikom procene u svakoj vremenskoj tački (sati 0, 2 i 8) u 12. nedelji (za primarnu analizu), a takođe i u nedeljama 2 i 6, za srednje lošije IOP promene od početne vrednosti (lošiji IOP se odnosi na oko sa višim srednjim dnevnim IOP na početku). Zapravo, gornja granica od 95% CI nije prevazišla 0,14 mm Hg u 12. nedelji.

Obe terapijske grupe pokazale su statistički značajno i klinički značajno srednje opadanje od početne vrednosti u IOP oka u svim vremenskim tačkama u toku studije ( $p < 0,001$ ). Srednje promene od početnog lošijeg IOP se kreću od -9,16 do -7,98 mm Hg za bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči grupu rastvora i od -9,03 do -7,72 mm Hg za sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči grupu rastvora tokom 12-nedeljne studije.

Rastvor bez konzervansa timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči je takođe postigao ekvivalentnu efikasnost snižavanja IOP-a sa rastvorom sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, u prosečnom oku i lošiji IOP u svakoj vremenskoj tački u follow-up periodu u nedeljama 2, 6 i 12.

Na osnovu studija sa rastvorom sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, efekat sniženja IOP timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, rastvor nije inferioran u odnosu

na učinak postignut dodatnom terapijom bimatoprost (jednom dnevno) i timololom (dva puta dnevno).

Postojeći literaturni podaci za rastvor sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči ukazuje na to da večernje doziranje može biti efikasnije u smanjenju IOP od jutarnjeg doziranja. Međutim, treba uzeti u obzir verovatnoću komplikacije prilikom razmatranja bilo jutarnjeg ili večernjeg doziranja.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost rastvora bez konzervansa timolol/bimatoprost, 5 mg/mL + 0,3 mg/mL, kapi za oči, nisu ustanovljene kod dece uzrasta od 0 do 18 godina.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Glabilux Plus 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, rastvor:

Plazma koncentracije bimatoprost i timolola određene su u ukrštenoj studiji, gde je poređeno monoterapijsko lečenje sa lečenjem pomoću rastvora sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči kod zdravih osoba. Sistemska resorpcija pojedinačnih komponenti bila je minimalna i na nju nije uticala njihova istovremena primena u obliku jednog preparata.

U dve dvanaestomesečne studije sa rastvorom sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči u kojima je određivana sistemska resorpcija, nije primećeno nakupljanje bilo koje pojedinačne komponente.

### Bimatoprost:

Bimatoprost dobro prolazi humanu korneu i skleru *in vitro*. Nakon okularne primene leka kod odraslih pacijenata, sistemska izloženost bimatoprostu je veoma mala i nema akumulacije tokom vremena. Nakon primene jedne kapi bimatoprost od 0,03% u svako oko jednom dnevno tokom dve nedelje, maksimalna koncentracija u krvi dostizala se za 10 minuta nakon primene, a smanjivala se tokom 1,5 sati do vrednosti ispod praga detekcije (0,025 nanograma/mL). Srednje vrednosti  $C_{max}$  i  $PIK_{0-24 \text{ sata}}$  bile su slične posle 7 i 14 dana primene leka, i to približno 0,08 nanograma/mL, odnosno 0,09 nanograma•h/mL, što ukazuje da je koncentracija u stanju ravnoteže dostignuta već tokom prvih sedam dana primene ovog leka.

Bimatoprost se umereno distribuira u tkivo, tako da je sistemski volumen distribucije kod ljudi u stanju ravnoteže 0,67 L/kg. U humanoj krvi, bimatoprost se uglavnom raspoređuje u plazmi. Vezivanje bimatoprost za proteine plazme je oko 88%.

Bimatoprost je glavni cirkulišući sastojak u krvi onda kada dostigne sistemska cirkulaciju nakon očne primene. Bimatoprost zatim podleže oksidaciji, N-deetilaciji i glukuronidaciji uz stvaranje različitih metabolita.

Bimatoprost se uglavnom eliminiše putem renalne ekskrecije; do 67% intravenski primenjene doze kod odraslih dobrovoljaca izlučilo se urinom, dok se 25% izlučilo fecesom. Poluvreme eliminacije, određeno nakon intravenske primene, iznosilo je približno 45 minuta; ukupni klirens iz krvi je 1,5 L/h/kg.

### Karakteristike kod starijih osoba:

Nakon primene rastvora bimatoprost dvaput dnevno, srednja vrednost  $PIK_{0-24h}$  od 0,0634 nanograma•h/mL kod starijih osoba (osobe starije od 65 godina) je bila značajno veća u odnosu na 0,0218 nanograma•h/mL koja je izmerena kod mladih zdravih dobrovoljaca. Međutim, ovaj podatak nije klinički relevantan, s obzirom da se nakon okularne primene leka veoma mala količina može detektovati u sistemska cirkulaciji. Nije zabeleženo nakupljanje bimatoprost u krvi tokom vremena i bezbednosni profil je podjednak kod starijih i mladih pacijenata.

### Timolol:

Nakon okularne primene 0,5% rastvora kapi za oči kod ljudi koji su podvrgnuti operaciji katarakte, najviša koncentracija timolola u očnoj vodici od 898 nanograma/mL izmerena je jedan sat posle primene ove doze. Deo doze se resorbuje sistemski, gde se većim delom metabolizuje u jetri. Poluvreme eliminacije u plazmi iznosi oko 4 do 6 sati. Timolol se delimično metaboliše u jetri i u obliku metabolita izlučuje preko bubrega. Timolol se većim delom ne vezuje u plazmi.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

#### Glabrilux Plus 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, rastvor:

Studije toksičnosti nakon primene ponovljenih doza rastvora sa konzervansom timolol/bimatoprost 5 mg/mL + 0,3 mg/mL kapi za oči, pokazale su da nema posebne opasnosti po ljude. Okularni i sistemski bezbednosni profil pojedinačnih komponenti je dobro ustanovljen.

#### Bimatoprost:

Pretklinički podaci ukazuju da ne postoji posebna opasnost za ljude na osnovu uobičajenih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenosti. U studijama sprovedenim na pacovima evidentirani su slučajevi pobačaja koji su specifični za tu vrstu pri sistemskoj izloženosti od 33 do 97 puta većoj nego prilikom okularne primene kod ljudi.

Majmuni kod kojih su okularno primenjivane koncentracije bimatoprost od  $\geq 0,03\%$  dnevno tokom godinu dana, imali su pojačanu pigmentaciju dužice i reverzibilne dozno-zavisne periokularne efekte koje karakteriše istaknuti gornji i/ili donji sulkus i širenje palpebralne fisure. Pojačana pigmentacija dužice izgleda da je prouzrokovana povećanom stimulacijom proizvodnje melanina u melanocitima, a ne povećanjem broja melanocita. Nisu primećene nikakve funkcionalne niti mikroskopske promene vezane za periokularne efekte, a mehanizam nastanka periokularnih promena nije poznat.

#### Timolol:

Pretklinički podaci ukazuju da ne postoji posebna opasnost za ljude, na osnovu uobičajenih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid

Dinatrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat

Limunska kiselina, monohidrat

Hlorovodonična kiselina ili natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana.

Uslovi čuvanja nakon prvog otvaranja: ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bela, neprovidna LDPE bočica zapremine 5 mL sa belim aplikatorom za ciljanu primenu (HDPE i silikon) sa belim HDPE zatvaračem, koja sadrži 3 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica sa 3 mL rastvora i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD  
Batajnički drum 5A, Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-05022-17-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

03.05.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2019.