

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Timprost, 50 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera: 50 mikrogramów latanoprostu oraz 5 mg tymololu (w postaci 6,8 mg maleinianu tymololu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 0,2 mg chlorku benzalkoniowego w 1 mililitrze kropli.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. Intraocular Pressure, IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane beta-adrenolityki lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to jedna kropla, zakraplana raz na dobę do chorego oka (oczu).

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie, podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przekraczać zalecanej dawki – jedna kropla, zakraplana raz na dobę do chorego oka (oczu).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Timprost nie zostały potwierdzone u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie do oka

Przed zastosowaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe. Soczewki można ponownie założyć po upływie 15 minut (patrz punkt 4.4).

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

Uciśnięcie kanału nosowo-lzowego lub delikatne zamknięcie powiek na 2 minuty ogranicza układowe wchłanianie produktu leczniczego. Takie postępowanie może zmniejszyć układowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Timprost jest przeciwwskazane, jeśli pacjent ma:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- reaktywne choroby dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc
- bradykardię zatokową, zespół chorej zatoki, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia niewyrównany stymulatorem serca. Niewydolność serca z objawami, wstrząs kardiogeny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Tak jak inne miejscowo stosowane okulistyczne produkty lecznicze, substancje czynne kropli Timprost mogą być wchłaniane do krwioobiegu. Składnik beta-adrenolityczny - tymolol może spowodować te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia i płuc, a także inne działania niepożądane, które obserwuje się podczas stosowania produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki o działaniu ogólnym.

Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu układowym. Aby zmniejszyć układowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem, leczenie beta-adrenolitykami powinno być poddane szczególnie starannej ocenie wraz z rozważeniem zastosowania innych substancji czynnych. Pacjenci z chorobami układu krążenia powinni być obserwowani w kierunku objawów pogorszenia przebiegu tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych. Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki można podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

Po podaniu tymololu były odnotowane reakcje ze strony serca oraz rzadziej zgon z powodu niewydolności serca.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda) powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Choroby układu oddechowego

Po podaniu do oka niektórych beta-adrenolityków opisywano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Produkt leczniczy Timprost powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z lekką lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa możliwe ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Beta-adrenolityki powinny być podawane z zachowaniem ostrożności u pacjentów predysponowanych do występowania samoistnej hipoglikemii lub u chorych na cukrzycę chwiejną, ponieważ blokery

receptorów beta-adrenergicznych mogą maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej hipoglikemii. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Beta-adrenolityki stosowane do oczu mogą wywoływać suchość oka. Pacjenci z chorobami rogówki powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Jednoczesne stosowanie innych leków

Mogą wystąpić interakcje tymololu z innymi produktami leczniczymi (patrz również punkt 4.5).

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie dwóch miejscowo podawanych beta-adrenolityków lub dwóch miejscowo podawanych prostaglandyn.

Inne beta-adrenolityki

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnego blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy tymolol jest podawany pacjentom przyjmującym już ogólnie działające blokery receptorów beta-adrenergicznych. Odpowiedź na leczenie występującą u tych pacjentów należy starannie obserwować. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych produktów leczniczych blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergenów w wywiadzie mogą silniej reagować na powtarzaną ekspozycję na alergen i nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Działanie na narząd wzroku

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie jak w przypadku latanoprostu, krople do oczu zawierające latanoprost i tymolol powodowały wzrost pigmentacji tęczęwki u 16%–20% wszystkich pacjentów w ciągu jednego roku (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko/szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększaniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki.

Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki, ale zdarza się, że cała tęczęwka lub tylko jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczęwkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego w okresie dwóch lat obserwacji klinicznych leczenia latanoprestem taka zmiana była obserwowana rzadko.

Zmiana koloru tęczęwki jest bardzo powolna i przez wiele miesięcy, a nawet lat może pozostawać niezauważona. Nie wiąże się ona z żadnymi objawami niepożądanymi czy zmianami patologicznymi. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego zwiększania brązowego pigmentu w tęczęwce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwkach przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii. Leczenie nie powoduje odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączenia oka lub innych miejscach komory przedniej oka. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczęwki, w zależności od stanu klinicznego można rozważyć odstawienie leku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia tęczęwki leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii (różnicy w zabarwieniu tęczęwek).

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem latanoprostu w jaskrze zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej z zamkniętym kątem przesączania, wrodzonej, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na źrenice, jednakże brak jest doświadczeń ze stosowaniem w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Timprost w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większego doświadczenia.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

W trakcie leczenia latanoprestem obserwowano obrzęk płamki, w tym również jego torbielowatą postać. Objaw ten był wykrywany głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki. Produkt leczniczy Timprost należy ostrożnie stosować u tych pacjentów.

Odwarstwienie naczyniówki

W wyniku stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracyjnym.

Znieczulenie w zabiegach chirurgicznych

Beta-adrenolityki podawane w postaci produktów leczniczych stosowanych do oczu mogą blokować działanie beta-agonistów działających ogólnie, np. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany o tym, że pacjent stosuje Timprost.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt leczniczy Timprost zawiera chlorek benzalkoniowy, który jest powszechnie używany jako środek konserwujący w preparatach okulistycznych. Odnotowano, iż chlorek benzalkoniowy powodował przerwanie rogówki i (lub) toksyczne, wrzodziejące ubytki rogówki. Może również powodować podrażnienie oka oraz przebarwienia miękkich soczewek kontaktowych. Podczas częstego lub długotrwałego stosowania produktu leczniczego Timprost konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjentów z suchością oka lub z uszkodzoną rogówką. Soczewki kontaktowe mogą absorbować chlorek benzalkoniowy i należy je zdjąć przed zakropieniem leku. Mogą one być ponownie założone po upływie 15 minut (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Istnieją doniesienia o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia śródgałkowego po podaniu do oczu jednocześnie dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn, czy pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania układowe beta-adrenolityków mogą być nasilone, gdy produkt leczniczy zawierający latanoprost i tymolol jest podawany pacjentom przyjmującym doustne beta-adrenolityki, więc przyjmowanie dwóch lub więcej leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Możliwe jest występowanie działania addycyjnego, objawiającego się niedociśnieniem i (lub) znaczącą bradykardią, gdy roztwory beta-adrenolityków w postaci kropli do oczu podawane są

jednocześnie z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, produktami leczniczymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, przeciwaritmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) z tymololem opisywano nasilenie układowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja).

Podczas przyjmowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wystąpić nasilona reakcja nadciśnieniowa po nagłym odstawieniu klonidyny.

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Sporadycznie opisywano rozszerzenie źrenic w wyniku jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków podawanych do oka i adrenaliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Latanoprost

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na procesy rozmnażania (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Tymolol

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Aby zmniejszyć układowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Wyniki badań epidemiologicznych, dotyczących doustnego podawania beta-adrenolityków, nie ujawniły wywoływania wad wrodzonych, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Ponadto u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne do czasu porodu, obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zatrzymanie oddechu i hipoglikemię). Jeśli produkt leczniczy Timprost jest podawany do momentu porodu, noworodek powinien być starannie monitorowany w ciągu pierwszych dni życia. Dlatego też produktu leczniczego Timprost nie należy stosować w czasie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Leki beta-adrenolityczne są wydzielane do mleka ludzkiego. Jednakże, podczas stosowania w dawkach terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu, nie jest prawdopodobne uzyskanie w mleku stężeń wystarczających, aby wywołać objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych u noworodka. Aby zmniejszyć układowe wchłanianie produktu należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Produktu leczniczego Timprost nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania prowadzone na zwierzętach nie ujawniły żadnego wpływu latanoprostu ani tymololu na płodność u samic i samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Timprost wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Dopóki nie nastąpi poprawa, nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. Na podstawie danych uzyskanych z wydłużonej fazy pierwszoplanowych badań produktu złożonego zawierającego latanoprost i tymolol stwierdzono, że u 16-20% wszystkich pacjentów występowało zwiększenie pigmentacji tęczówki, które może być trwałe. W otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania latanoprostu, które trwało 5 lat, u 33% pacjentów wystąpiła pigmentacja tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące wzroku były zazwyczaj przemijające i występowały podczas stosowania produktu.

W przypadku tymololu, najcięższe działania niepożądane miały charakter ogólnoustrojowy i obejmowały bradykardię, zaburzenia rytmu serca, zastoinową niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oka, tymolol wchłania się do krążenia układowego. Może to powodować podobne działania niepożądane, jak obserwowane w przypadku beta-adrenolityków działających ogólnie. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu układowym. Dodatkowo wymienione reakcje niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej grupy beta-adrenolityków podawanych do oka.

Dodatkowe działania niepożądane, obejmują reakcje obserwowane w przypadku beta-adrenolityków stosowanych do oczu i mogą się pojawić przy stosowaniu produktu leczniczego Timprost.

Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy

Zaburzenia oka

Bardzo często: wzmożona pigmentacja tęczówki

Często: podrażnienie oka (w tym kłucie, pieczenie, świąd), ból oka

Niezbyt często: przekrwienie oka, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, łzawienie, zapalenie powiek, choroby rogówki

Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej

Niebyt często: wysypka, świąd

Dodatkowe działania niepożądane charakterystyczne podczas stosowania kropli zawierających latanoprost i tymolol zgłaszano zarówno w badaniach klinicznych w doniesieniach spontanicznych oraz w dostępnej literaturze.

W odniesieniu do latanoprostu są to:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
opryszczkowe zapalenie rogówki

Zaburzenia układu nerwowego
zawroty głowy

Zaburzenia oka
zmiany dotyczące rzęs i włosów (zwiększenie długości, grubości, zmiany zabarwienia i ilości), punkcikowate nadżerki nabłonka, obrzęk wokół oczu, zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka, obrzęk plamki żółtej (u pacjentów z afakią, pseudofakią i przerwana tylną torebką soczewki lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku plamki), suchość oka, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki i nadżerki, nieprawidłowo rosnące rzęsy czasem prowadzące do podrażnienia oczu, torbiel tęczówki, zmiany w obrębie oczodołu i powieki prowadzące do pogłębienia bruzdy powieki.

Zaburzenia serca
nasilenie dławicy piersiowej u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą, kołatanie serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
astma, nasilenie się astmy, duszność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
zaciemnienie skóry powiek

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
ból stawów, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
ból w klatce piersiowej

W odniesieniu do tymololu są to:

Zaburzenia układu immunologicznego
objawy oraz układowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz miejscowa i ogólna wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne
depresja, zaburzenia pamięci, bezsenność, koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego
zawroty głowy, parestezje, niedokrwienie mózgu, udar mózgu, zwiększenie objawów miastonii, omdlenia, ból głowy

Zaburzenia oka
objawy podmiotowe i przedmiotowe podrażnienia oczu (pieczenie, klucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, zaburzenia widzenia, odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji (patrz punkt 4.4), zmniejszenie czucia rogówki, suchość oczu, nadżerka rogówki, podwójne widzenie, opadanie powiek

Zaburzenia ucha i błędnika
szumy w uszach

Zaburzenia serca

kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie akcji serca, obrzęk, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

niedociśnienie tętnicze, objaw Raynauda, zimne ręce i stopy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami spastycznymi oskrzeli), duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

zaburzenia smaku, nudności, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

bóle mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

zaburzenia czynności płciowych, zmniejszenie libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

osłabienie / zmęczenie

U niektórych pacjentów z istotnie uszkodzoną rogówką odnotowano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforan.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych u ludzi w odniesieniu do przedawkowania produktu leczniczego Timprost.

Objawy układowe przedawkowania tymololu to: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca. Jeżeli objawy te wystąpią, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. W przeprowadzonych badaniach ustalono, że tymolol nie poddaje się łatwo dializie.

Oprócz objawów podrażnienia oka oraz przekrwienia spojówek nie zaobserwowano innych ocznych lub ogólnych objawów przedawkowania latanoprostu.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje: Leczenie: w razie potrzeby płukanie żołądka. Leczenie objawowe. Latanoprost jest w dużym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 µg/kg u zdrowych ochotników nie wywoływał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5 – 10 µg/kg wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, osłabienie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie. Objawy te miały

słabe lub umiarkowane nasilenie i ustępowały po odstawieniu leku, po upływie 4 godzin od zakończenia wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne - beta-adrenolityki - tymolol, preparaty złożone, kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Timprost zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz maleinian tymololu. Obydwie substancje obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. Intraocular Pressure – IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, dzięki czemu połączone efekty obu leków powodują dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w porównaniu z leczeniem każdym z nich stosowanym osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny F2 α jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększanie przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto, u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na wytwarzanie cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista, jak również na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe leczenie latanoprostem oczu u małą, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu metodą angiografii fluoresceinowej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym beta-1 i beta-2 -adrenolitykiem, nieposiadającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani nieswoistego działania obniżającego czynność mięśnia sercowego lub aktywności stabilizującej błony komórkowe. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszanie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym. Mechanizm działania leku nie jest do końca jasny, ale prawdopodobne jest jego działanie hamujące na zwiększone wytwarzanie cyklicznego AMP pod wpływem stymulacji adrenergicznej. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. W badaniach na królikach długotrwałe leczenie tymolem nie miało wpływu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Obserwacje kliniczne

W badaniach celem ustalenia dawki, produkt leczniczy zawierający latanoprost i tymolol spowodował istotnie większe obniżenie średniego dziennego IOP w porównaniu do monoterapii tymolem lub latanoprostem podawanymi raz na dobę. W dwóch badaniach klinicznych, trwających sześć miesięcy, z dobrze dobraną grupą kontrolną, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, działanie leku zawierającego latanoprost i tymolol obniżającego IOP porównano z monoterapią latanoprostem lub tymolem u pacjentów z IOP o wartości przynajmniej 25 mm Hg lub większej. Po dwu do czterotygodniowym okresie leczenia tymolem (średnie obniżenie IOP o 5 mm Hg od włączenia do badania), zanotowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP odpowiednio o 3,1 mm Hg po sześciomiesięcznym leczeniu produktem leczniczym zawierającym latanoprost i tymolol, 2,0 mm Hg po sześciomiesięcznym leczeniu latanoprostem i 0,6 mm Hg po sześciomiesięcznym leczeniu tymolem podawanym dwa razy na dobę. Obniżone IOP poprzez stosowanie kropli zawierających latanoprost i tymolol zostało otrzymane w wydłużonym, 6-miesięcznym badaniu otwartym.

Dostępne dane wskazują, że podawanie produktu leczniczego wieczorem może być bardziej skuteczne w obniżeniu IOP niż przy podaniu rano. Jednakże, biorąc pod uwagę zalecenia dawkowania rano lub wieczorem, należy zwrócić uwagę na styl życia pacjentów i stosowanie się do zaleceń. Należy pamiętać, że w przypadku niedostatecznej skuteczności stałego połączenia, wyniki badań wskazują, że stosowanie osobno tymololu dwa razy na dobę z latanoprostem raz na dobę może być nadal skuteczne.

Działanie rozpoczyna się po godzinie od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnano odpowiednie obniżenie IOP po 24 godzinach od podania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Latanoprost jest nieaktywnym estrem izopropylowym, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, uzyskuje aktywność biologiczną. Estrы kwasu latanoprostowego dobrze wchłaniają się poprzez rogówkę i są w całości hydrolizowane podczas przenikania przez nią do cieczy wodnistej. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej, około 15–30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu do worka spojówkowego u małp dystrybucja latanoprostu odbywa się przede wszystkim w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Klirens osoczowy kwasu latanoprostowego wynosi 0,4 l/godz./kg/mc, natomiast współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, przyczyniając się do krótkiego okresu półtrwania leku w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu leku, układowa biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

W oku kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm przebiega głównie w wątrobie. Podstawowe metabolity latanoprostu 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną w badaniach na zwierzętach i są wydalane głównie w moczu.

Tymolol

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropleniu leku. Część dawki przenika do krwioobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągane jest po 10–20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 µg na dobę). Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest metabolizowany w wątrobie. Metabolity tymololu są wydalane w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Latanoprost/Tymolol

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprostem i tymololem. Jedyną różnicą była tendencja do utrzymywania się 2-krotnie większych stężeń latanoprostu w cieczy wodnistej po upływie 1–4 godzin od podania produktu leczniczego zawierającego latanoprost i tymolol, w porównaniu z monoterapią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa miejscowego i układowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Ponadto nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów ogólnych lub ocznych u królików leczonych zewnętrznym produktem leczniczym złożonym lub równocześnie roztworami latanoprostu i tymololu w kroplach do oczu. Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz działania rakotwórczego obydwu składników leku nie wykazały szczególnych

zagrożeń u ludzi. Latanoprost nie wpływał na gojenie się ran rogówki u królików, natomiast tymolol hamował ten proces u królików i małą pod czas podawania kropli częściej niż 1 raz na dobę.

Podczas stosowania latanoprostu nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic szczurów oraz wpływu teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności u szczurów po zastosowaniu dożylnych dawek o wielkości do 250 µg/kg na dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenia zarodka i płodu polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i poronienia oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych o wielkości 5 µg/kg na dobę i większych (w przybliżeniu 100-krotność dawki terapeutycznej).

Tymolol nie wykazał wpływu na płodność samców i samic szczurów, ani działania teratogennego u myszy, szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania leku z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącenie substancji. Jeśli jest konieczne podawanie leków zawierających tiomersal, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między ich zakropleniem a podaniem produktu leczniczego Timprost.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Po pierwszym otwarciu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Butelkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
W celu określenia warunków przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka LDPE o pojemności 5 ml z kropłomierzem HDPE, z zakrętką HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE.
Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu.
Wielkości opakowań: 1 x 2,5 ml krople do oczu, 3 x 2,5 ml krople do oczu, 6 x 2,5 ml krople do oczu.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20494

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.08.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.10.2015