

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu i 6,8 mg tymololu maleinianu, co opowiada 5 mg tymololu.

Każda kropla zawiera około 1,44 mikrograma latanoprostu i 144 mikrogramów tymololu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 200 mikrogramów/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Roztwór jest przejrzystym, bezbarwnym płynem o pH około 6,0 i osmolalności około 290 mOsmol/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie u pacjentów dorosłych (w tym pacjentów w podeszłym wieku):

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przekraczać dawki jednej kropli raz na dobę do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym.

Sposób podawania:

Należy zdjąć soczewki kontaktowe przed podaniem kropli do oczu i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe produkty lecznicze okulistyczne do podawania miejscowego, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

Ucisk w okolicy przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejszają wchłanianie ogólne. Takie postępowanie może ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe.

Dzieci i młodzież:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ApoTilaprox u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

ApoTilaprox jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astmą oskrzelową, astmą oskrzelową w wywiadzie, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia bez zabezpieczenia rozrusznikiem serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym.
- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie ogólnoustrojowe:

Tak jak inne leki okulistyczne podawane miejscowo, leki zawierające latanoprost + tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Ze względu na zawartość tymololu, który ma właściwości beta-adrenolityczne, mogą wystąpić takie same działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, płuc oraz inne działania niepożądane, jak obserwowane po podawaniu ogólnie działających leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza, niż po podaniu ogólnym. Zmniejszenie układowego wchłaniania, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca:

U pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego (np. choroba naczyń wieńcowych, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) lub niedociśnieniem tętniczym, należy bardzo starannie ocenić leczenie beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych. Należy obserwować, czy u pacjentów z chorobami serca i naczyń nie występują objawy pogorszenia tych schorzeń lub działania niepożądane.

Ze względu na negatywny wpływ na szybkość przewodzenia, leki beta-adrenolityczne należy stosować z ostrożnością u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Po podaniu tymololu odnotowano występowanie działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz, rzadko zgonów związanych z niewydolnością krążenia.

Zaburzenia naczyń:

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub objawem Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego:

Po zastosowaniu niektórych beta-adrenolityków podawanych miejscowo do oczu zgłaszano występowanie objawów ze strony układu oddechowego, w tym zgony w wyniku nagłego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, produkt leczniczy ApoTilaprox należy stosować z zachowaniem ostrożności i wyłącznie, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Hipoglikemia/ cukrzyca:

U pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub chorych z chwiejną cukrzycą, beta-adrenolityki należy stosować z ostrożnością, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki:

Beta-adrenolityki podawane miejscowo do oczu mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z istniejącymi chorobami rogówki.

Reakcje anafilaktyczne:

Pacjenci z chorobą atopową lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie, podczas stosowania beta-adrenolityków mogą wykazywać większą wrażliwość na powtarzającą się ekspozycję na alergeny i brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki:

W wyniku stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwianie naczyniówki po zabiegach filtracji.

Znieczulenie przed zabiegiem chirurgicznym:

Beta-adrenolityki podawane miejscowo do oczu mogą hamować ogólne działanie beta-adrenergiczne np. adrenaliny. Należy poinformować lekarza anestezjologa o tym, że pacjent stosuje tymolol.

Jednoczesne stosowanie innych leków:

U pacjentów przyjmujących ogólnie działające beta-adrenolityki wpływ tymololu na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działanie związane z systemową blokadą beta-adrenergiczną może być nasilony. U tych pacjentów należy uważnie obserwować odpowiedź na leczenie.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie dwóch miejscowo działających beta-adrenolityków lub dwóch miejscowo podawanych prostaglandyn (patrz punkt 4.5).

Dodatkowy wpływ na oczy:

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu zawierającymi latanoprost + tymolol przez okres do roku, występowało zwiększenie pigmentacji tęczęwki (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 ekscentrycznie 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 podczas badań klinicznych, trwających 2 lata, 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, która nastąpiła w trakcie leczenia może być trwała.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwkach nie ulegają zmianom w czasie leczenia.

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka lub innych miejscach komory przedniej oka, ale pacjenci powinni być regularnie badani i, jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczęwki, oraz w zależności od stanu klinicznego można rozważyć przerwanie stosowania produktu.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia tęczęwki leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Brak udokumentowanych doświadczeń dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej, neowaskularnej lub przewlekłej zamkniętego kąta przesączania, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie działa lub wywiera

niewielkie działanie na źrenice, ale nie ma udokumentowanych doświadczeń dotyczących stosowania w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem przesączenia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania produktu w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania kompletnych danych.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania latanoprostu u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie, szczególnie związanym 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 ApoTilaprox należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Benzalkoniowy chlorek:

ApoTilaprox zawiera benzalkoniowy chlorek, który jest często stosowany w produktach okulistycznych jako środek konserwujący. Stwierdzono, że chlorek benzalkoniowy może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, podrażnienie oka oraz odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Zaleca się ścisłą obserwację podczas częstego lub długotrwałego stosowania produktu ApoTilaprox u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki. Benzalkoniowy chlorek może być wchłaniany przez soczewki kontaktowe, z tego względu soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zastosowaniem produktu ApoTilaprox i włożyć je ponownie nie wcześniej niż 15 minut po jego zakropleniu (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji lekowych kropli do oczu zawierających latanoprost + tymolol.

Donoszono o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Z tego powodu stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane.

Istnieje możliwość działania addytywnego powodującego niedociśnienie i (lub) znaczną bradykardię podczas jednoczesnego stosowania roztworów leków beta-adrenolitycznych podawanych miejscowo do oczu i doustnych leków blokujących kanały wapniowe, leków beta-adrenolitycznych, leków przeciwaritmicznych (w tym amiodaronu), glikozydów naporstnicy, parasympatykomimetyków lub guanetydyny.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) i tymololu obserwowano nasilone ogólne działanie beta-adrenolityczne (np. zwolnienie czynności serca, depresję).

U pacjentów przyjmujących doustne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działanie związane z systemową blokadą beta-adrenergiczną może być nasilony w przypadku stosowania kropli do oczu zawierających latanoprost + tymolol. Z tego powodu jednoczesne stosowanie dwu lub więcej miejscowych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Podczas jednoczesnego stosowania tymololu z adrenaliną (epinefryną) sporadycznie zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic.

Podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych wzrost ciśnienia tętniczego spowodowany nagłym odstawieniem klonidyny może być bardziej nasilony.

Beta-adrenolityki mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania prowadzone na zwierzętach nie ujawniły wpływu latanoprostu lub tymololu na płodność samic lub samców.

Ciąża

Tymolol:

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować tymololu w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Zmniejszenie układowego wchłaniania, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad rozwojowych, jednak wykazano ryzyko opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego przy doustnym podawaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Dodatkowo, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady beta-adrenergicznej (np. bradykardię, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechową) u noworodków, jeśli lek blokujący receptory beta-adrenolityczny stosowany był przed porodem. Jeśli produkt ApoTilaprox stosowany jest przed porodem, należy uważnie obserwować noworodki przez kilka pierwszych dni życia.

Latanoprost:

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego ApoTilaprox u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Tymolol:

Beta-adrenolityki przenikają do mleka matki. Jednakże, jest mało prawdopodobne, aby w przypadku stosowania dawek terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu, w mleku matki znajdowały się ilości produktu wystarczające do wywołania objawów blokady beta-adrenergicznej u noworodka. Zmniejszenie układowego wchłaniania, patrz punkt 4.2.

Latanoprost:

Latanoprost oraz jego metabolity także mogą przenikać do mleka matki.

Dlatego też produktu leczniczego ApoTilaprox nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zakropleniu produktu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tego objawu.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych latanoprostu 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.

Tak jak inne produkty okulistyczne podawane miejscowo, tymolol może być wchłaniany do krążenia ogólnego. 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. Wymienione działania niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla leków z grupy beta-adrenolityków podawanych do oka.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych kropli do oczu zawierających latanoprost + tymolol.

Działania niepożądane uporządkowano według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: ból głowy.

Zaburzenia oka:

Bardzo często: zwiększenie pigmentacji tęczówki.

Często: podrażnienie oczu (w tym uczucie klucia, pieczenia i świąd), ból oczu.

Niezbyt często: przekrwienie oczu, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie powiek, zaburzenia rogówki.

Bardzo rzadko odnotowano przypadki zwapnienia rogówki w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany u pacjentów ze znacznie uszkodzoną rogówką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypka skórna, świąd.

Opisywano dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych substancji czynnych produktu zawierającego latanoprost + tymolol, obserwowane w badaniach klinicznych, zgłaszane spontanicznie lub opisywane w literaturze.

W przypadku latanoprostu są to:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Opryszczkowe zapalenie rogówki.

Zaburzenia układu nerwowego:

Zawroty głowy.

Zaburzenia oka:

Zmiana rzęs i włosów meszkowych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość), punkcikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoczołowy, zapalenie tęczówki/ zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk płamki (u pacjentów z afakią, pseudofakią i przerwana tylną torebką soczewki, lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki), suchość oka, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki i nadżerki, nieprawidłowo skierowane rzęsy co czasami prowadzi do podrażnienia oka, torbiel tęczówki, światłowstręt, zmiany w obrębie oczodołu i powieki prowadzące do pogłębienia bruzdy powieki.

Zaburzenia serca:

Pogorszenie dławicy piersiowej u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą, kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Astma, zaostrzenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Ciemnienie skóry powiek.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Ból stawów, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Ból w klatce piersiowej.

W przypadku tymololu są to:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka skórna, świąd, reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne:

Bezsennosc, depresja, koszmary nocne, utrata pamieci.

Zaburzenia układu nerwowego:

Omdlenie, epizod naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastenii, zawroty głowy, parestezje i ból głowy.

Zaburzenia oka:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. uczucie pieczenia, klucia, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oczu, nadżerka rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęki, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy serca, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi, objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z uprzednio występującymi stanami spastycznymi oskrzeli), duszność, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zaburzenia smaku, nudności, niestrawność, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Łysienie, łuszczyca, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Ból mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Zaburzenia funkcji seksualnych, zmniejszone popędu płciowego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Oslabienie/ zmęczenie.

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, Ul. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych danych na temat przedawkowania u ludzi kropli do oczu zawierających latanoprost + tymolol.

Tymolol:

Objawy uogólnionego przedawkowania tymololu to: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie akcji serca. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Badania wykazały, że tymolol nie jest usuwany z organizmu podczas dializy.

Latanoprost:

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie obserwowano innych ocznych lub ogólnych objawów przedawkowania latanoprostu.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje:

Leczenie: płukanie żołądka, jeżeli konieczne. Leczenie objawowe.

Latanoprost jest w dużym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie się. Objawy te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowały bez leczenia, w ciągu 4 godzin po podaniu wlewu dożylnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne – leki blokujące receptory beta-adrenergiczne – tymolol, produkty złożone.

Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy ApoTilaprox zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymololu maleinian. Obydwie substancje zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do działania którejkolwiek osobno stosowanej substancji.

Latanoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ 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 beleczkowania). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję 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 angiografii fluoresceinowej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakcją latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne beta-1 oraz beta-2, nie posiadającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego czynność mięśnia sercowego ani nieswoistego działania stabilizującego błonę. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszanie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym.

Nie jest do końca jasny dokładny mechanizm działania leku, ale prawdopodobne jest jego działanie hamujące nadmierną syntezę cyklicznego AMP wywołanej przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. W badaniach na królikach długotrwałe leczenie tymololem nie miało wpływu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie kliniczne

W badaniach ustalających dawkę, latanoprost + tymolol powodował istotnie większe obniżenie średniego dziennego IOP w porównaniu do monoterapii latanoprostem lub tymololem podawanymi raz na dobę. W dwóch trwających sześć miesięcy dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, działanie produktu złożonego zawierającego latanoprost + tymolol obniżające IOP porównano z monoterapią latanoprostem lub tymololem u pacjentów z IOP o wartości co najmniej 25 mm Hg lub większej. Po początkowym, 2 do 4 tygodniowym okresie leczenia tymololem (średnie obniżenie IOP o 5 mm Hg od włączenia do badania), zanotowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP odpowiednio o 3,1 mm Hg, 2,0 mm Hg i 0,6 mm Hg po 6-miesięcznym leczeniu latanoprostem i tymololem, podawanym dwa razy na dobę. Działanie produktu złożonego latanoprost + tymolol obniżające IOP zanotowano w trwającej 6-miesięcy otwartej, wydłużonej fazie tych badań.

Uzyskane dane sugerują, że podawanie produktu wieczorem prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do podawania produktu rano. Jednakże, ustalając zalecenia dotyczące dawkowania rano lub wieczorem, należy rozważyć dokładnie styl życia pacjenta oraz prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń.

Należy mieć na uwadze, że w przypadku niedostatecznej skuteczności produktu złożonego, może być wciąż skuteczne osobne zastosowanie pojedynczych składników, tymololu i latanoprostu raz na dobę, co wykazują wyniki badań.

Działanie produktu złożonego latanoprost + tymolol 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 prolekiem w postaci estru izopropylowego, który jest nieaktywny, ale po hydrolizie do kwasu latanoprostowego zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, uzyskuje aktywność biologiczną. Prolek dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jego cała ilość, która przechodzi do cieczy wodnistej jest hydrolizowana podczas przenikania przez nią. Badania przeprowadzone u ludzi

wykazały, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej, wynoszące około 15 do 30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu u małp, dystrybucja latanoprostu odbywa się przede wszystkim w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Klirens osoczowy kwasu latanoprostowego wynosi 0,40 l/godz./kg mc., natomiast współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, przyczyniając się do krótkiego okresu półtrwania produktu w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu produktu, ogólnoustrojowa 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 występuje po około 1 godzinie po miejscowym zakropieniu leku.

Część dawki podlega wchłanianiu ogólnoustrojowemu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągane jest po 10 do 20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli produktu do każdego oka raz na dobę (300 mikrogramów/dobę). Okres półtrwania tymololu w osoczu wynosi około 6 godzin.

Tymolol jest metabolizowany w znacznym stopniu w wątrobie. Metabolity są wydalane w moczu wraz z częścią tymololu, który występuje w postaci niezmienionej.

Latanoprost + Tymolol

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem, chociaż występowała tendencja do utrzymywania się 2-krotnie większych stężeń latanoprostu w cieczy wodnistej po upływie 1 do 4 godzin od podania produktu złożonego zawierającego latanoprost + tymolol, w porównaniu z monoterapią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników produktu jest dobrze poznany. Nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów ogólnych lub ocznych u królików, które otrzymywały miejscowo produkt złożony lub mieszaninę roztworów latanoprostu i tymololu w postaci kropli do oczu.

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz działania rakotwórczego każdego ze składników nie wykazały szczególnych zagrożeń u ludzi. Latanoprost nie wpływał na gojenie się ran rogówki u królików, natomiast tymolol hamował ten proces u królików i małp podczas podawania kropli częściej niż raz na dobę.

Podczas podawania latanoprostu nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic szczurów oraz wpływu teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności po zastosowaniu u szczura dożylnych dawek do 250 mikrogramów/kg mc./dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenia zarodka i płodu, polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i aborcji oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych o wielkości 5 mikrogramów/kg mc./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 dwuwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że po zmieszaniu kropli latanoprost + tymolol z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal dochodzi do wytrącenia osadu. W razie jednoczesnego stosowania takich leków z produktem leczniczym zawierającym latanoprostu + tymolol, należy je podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Po pierwszym otwarciu butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE (5 ml) z kropłomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE, z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE.
Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu.

Wielkości opakowań: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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