

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Latiteva**, 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.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.  
Roztwór jest przejrzystym, bezbarwnym płynem.  
pH 5,5-6,5; osmolalność 270-330 mOsmol/kg.

### 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

Dawkowanie

*Osoby dorosłe (w tym pacjenci 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.

*Dzieci i młodzież:*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

*Sposób podawania:*

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe; można je założyć z powrotem po 15 minutach (patrz punkt 4.4).

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy je podać po co najmniej 5-minutowej przerwie.

Wchłanianie ogólnoustrojowe tymololu jest zmniejszone, gdy uciśnie się kanał nosowo-łzowy lub zamknie powieki na 2 minuty. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i nasilenie działania miejscowego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Latiteva, krople do oczu, roztwór jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astmą oskrzelową występującą obecnie lub w wywiadzie, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia nie kontrolowanym przez rozrusznik, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym,

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Działanie ogólnoustrojowe

Podobnie jak inne leki okulistyczne podawane miejscowo, produkt leczniczy Latiteva jest wchłaniany do krwiobiegu. Z uwagi na beta-adrenergiczne działanie tymololu, mogą wystąpić takie same działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego i płuc oraz inne działania niepożądane, jak przy ogólnym stosowaniu produktów beta-adrenolitycznych. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oczu jest mniejsza, niż w podaniu ogólnoustrojowym. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

#### Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) i niedociśnieniem terapię lekami beta-adrenolitycznymi należy dokładnie ocenić i rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być obserwowani pod kątem pogorszenia się występujących chorób i działań niepożądanych.

Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia, leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Podczas stosowania tymololu donoszono o zaburzeniach serca oraz rzadko o zejściach śmiertelnych związanych z niewydolnością serca.

#### Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tj. ciężka postać choroby Raynauda lub zespół Raynauda).

#### Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu niektórych  $\beta$ -adrenolityków stosowanych do oczu obserwowano reakcje ze strony układu oddechowego, włącznie ze zgonami z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą.

Latanoprost z tymololem należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

#### Hipoglikemia/cukrzyca

$\beta$ -adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z samoistną hipoglikemią lub u pacjentów z chwiejną cukrzycą, bowiem leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. Leki beta-adrenolityczne mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy.

### Choroba rogówki

$\beta$ -adrenolityki stosowane do oczu mogą powodować suchość oczu. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą rogówki.

### Inne $\beta$ -adrenolityki

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania związane z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych mogą być nasilone, jeżeli latanoprost z tymololem stosowany jest u pacjentów, którzy otrzymują już ogólnoustrojowe  $\beta$ -adrenolityki. Należy ściśle obserwować odpowiedź tych pacjentów na leczenie. Nie zaleca się stosowania dwóch miejscowo działających leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

### Reakcje anafilaktyczne

W trakcie leczenia inhibitorami receptorów beta-adrenergicznych pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi, wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie mogą być bardziej wrażliwi na powtarzającą się ekspozycję na te alergeny i mogą wykazywać brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

### Odwarstwienie naczyniówki

W wyniku stosowania leków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracji.

### Znieczulenie chirurgiczne

Okulistyczne produkty  $\beta$ -adrenolityczne mogą hamować działanie ogólnoustrojowych  $\beta$ -adrenolityków, tj. adrenaliny. Jeżeli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

### Wpływ na oko

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Podobnie jak w przypadku latanoprostu u 16-20% pacjentów stosujących krople do oczu z latanoprestem i tymololem przez okres do jednego roku, zaobserwowano nasilenie pigmentacji w tęczówce (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych, niebiesko/szaro-brązowych, a zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. Podczas badań klinicznych u pacjentów z jednorodnym niebieskim, szarym, zielonym lub brązowym zabarwieniem oczu, leczonych przez dwa lata latanoprestem, zmiany takie obserwowane były wyjątkowo rzadko.

Zmiana koloru tęczówki w większości przypadków przebiega powoli i często może być niezauważalna klinicznie przez kilka miesięcy lub lat i nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczówki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki, jednak zmiany koloru mogą być trwałe.

Znamiona ani plamki obecne na tęczówce przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii.

W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w obrębie siateczki beleczkowania w kącie przesączania lub innych miejscach komory przedniej oka. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczówki i stan kliniczny tego wymaga należy przerwać leczenie.

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

Brak udokumentowanych doświadczeń dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, lub jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta lub jaskrze wrodzonej, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej.

Latanoprost nie wykazuje wpływu na źrenicę, bądź jest on nieznaczny, jednak nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większej ilości danych klinicznych.

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 z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Podczas leczenia latanoprostem obserwowano obrzęk plamki żółtej, włącznie z torbielowatym obrzękiem plamki. Zdarzenia te występowały głównie u pacjentów z bezsoczewkowością, pacjentów z pseudofakcją z przerwana tylną torebką soczewki oraz u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka obrzęku plamki. U pacjentów takich latanoprost z tymololem należy stosować ostrożnie.

#### Jednoczesne stosowanie innych leków:

Mogą wystąpić interakcje tymololu z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Nie zaleca się stosowania dwóch miejscowych leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne lub dwóch miejscowo działających prostaglandyn.

#### Stosowanie soczewek kontaktowych

Krople do oczu Latiteva zawierają benzalkoniowy chlorek, który jest często używanym środkiem konserwującym w produktach okulistycznych. Benzalkoniowy chlorek powodował keratopatię punktową i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, podrażnienie oka oraz odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami przebiegającymi z uszkodzeniem rogówki stosujących produkt Latiteva często lub długotrwale, należy starannie monitorować.

Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, z tego względu przed zastosowaniem produktu leczniczego Latiteva soczewki należy zdjąć i nie zakładać wcześniej niż po 15 minutach (patrz punkt 4.2).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji dla produktu leczniczego Latiteva z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o występowaniu paradoksalnych reakcji podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów lub pochodnych prostaglandyn.

Podawany jednocześnie z innym doustnym produktem beta-adrenolitycznym, produkt leczniczy Latiteva może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. Nie jest zalecane stosowanie dwóch lub więcej miejscowo działających beta-adrenolityków.

W trakcie jednoczesnego podawania ocznych  $\beta$ -adrenolityków z adrenaliną (epinefryną) sporadycznie zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenicy.

Istnieje możliwość addytywnego działania i wystąpienia niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego stosowania ocznych  $\beta$ -adrenolityków z doustnymi lekami blokującymi kanał

wapniowy, lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne, lekami przeciwarrytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami lub guanetydyną.

Podwyższenie ciśnienia krwi w wyniku nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania beta-adrenolityków.

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

**Nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresję) odnotowano podczas skojarzonego leczenia inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) z tymololem.**

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Latanoprost:

Brak jest dostatecznych danych na temat 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.

Tymolol:

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały wad rozwojowych, ale pokazują ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, gdy  $\beta$ -adrenolityki są podawane doustnie. Ponadto objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (np. bradykardia, niedociśnienie, zaburzenia oddychania i hipoglikemia) zaobserwowano u noworodków, gdy  $\beta$ -adrenolityki były podawane przed porodem. Jeśli tymolol jest podawany przed porodem, noworodka należy uważnie obserwować w pierwszych dniach życia.

Dlatego też produktu Latiteva nie należy stosować w czasie ciąży (patrz punkt 5.3).

##### *Karmienie piersią*

$\beta$ -adrenolityki przenikają do mleka matki. Jednakże jest mało prawdopodobne, że dawki terapeutyczne tymololu w postaci kropli do oczu będą obecne w mleku matki w ilości wystarczającej do wystąpienia objawów blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych u niemowląt. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Latanoprost oraz jego metabolity mogą także przenikać do mleka matki.

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

##### *Płodność*

Patrz punkt 5.3.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas stosowania kropli do oczu, niekiedy może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do czasu ustąpienia objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu latanoprostu były działania związane z narządem wzroku. Na podstawie danych uzyskanych z wydłużonej fazy

pierwszoplanowych badań produktu złożonego zawierającego latanoprost i tymolol stwierdzono, że u 16-20% pacjentów stosujących krople do oczu z latanoprestem i tymololem wystąpiło nasilenie pigmentacji tęczęwki, niekiedy trwałe. W otwartych pięcioletnich badaniach u 33% pacjentów stosujących latanoprost zaobserwowano zmianę pigmentacji tęczęwki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące oka są zazwyczaj przemijające i występują przy podawaniu dawki leku.

W przypadku tymololu najbardziej ciężkie działania niepożądane są z reguły ogólnoustrojowe, w tym bradykardia, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne. Jak inne leki oczne stosowane miejscowo, tymolol jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Może to powodować działania niepożądane podobne do leków beta adrenolitycznych przyjmowanych ogólnoustrojowo. Częstość działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest niższa niż po podaniu ogólnoustrojowym. W wymienionych działaniach niepożądanych uwzględniono działania niepożądane spowodowane przez leki z grupy  $\beta$ -adrenolityków stosowanych miejscowo do oka.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających latanoprost z tymololem, jakie odnotowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następującej częstości występowania:

<b>Bardzo często</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Często</b> ( $\geq 1/100$ do < 1/10)	<b>Niezbyt często</b> ( $\geq 1/1,000$ do < 1/100)	<b>Częstość nieznana</b> (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Opryszczkowe zapalenie rogówki
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
			<i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
			<i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
			<i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Bezsenność, depresja, koszmary nocne, utrata pamięci
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
		Ból głowy	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Zawroty głowy <i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Omdlenie, udar mózgowo-naczyniowy, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, zawroty głowy, parestezje i ból głowy
<b>Zaburzenia oka</b>			
Nasilona pigmentacja tęczęwki	Podrażnienie oka (w tym klucie, pieczenie i swędzenie), ból oka	Przekrwienie oka, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie brzegów powiek, choroba	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Zmiany w wyglądzie rzęs i włosów meszkowych (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie zwiększenie ilości), punkcikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoczołowy, zapalenie tęczęwki/zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk plamki *, suchość oka, zapalenie rogówki, obrzęk i ubytki rogówki, zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować podrażnienie oka i torbiel tęczęwki <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oczu (np. pieczenie, klucie,

		rogówki	swędzenie, łzawienie, zaczerwienie), zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oka, ubytki rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			
			<i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Szum w uszach
<b>Zaburzenia serca</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Nasilenie objawów choroby u pacjentów z dławicą piersiową, kołatanie serca <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
			<i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi, objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Astma, zaostrzenie astmy i duszność <i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z uprzednio występującymi stanami spastycznymi oskrzeli), duszność, kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
			<i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Zaburzenia w odczuwaniu smaku, nudności, zaburzenia trawienia, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
		Wysypka skórna, świąd	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Ciemnienie skóry powiek. <i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Wypadanie włosów, wysypka łuszczykopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Ból stawów, ból mięśni <i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Ból mięśni
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
			<i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Zaburzenia seksualne, zmniejszone libido
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Ból w klatce piersiowej <i>Tymolol</i> <sup>2)</sup> : Zmęczenie/osłabienie
<sup>1)</sup> Dodatkowe działania niepożądane specyficzne dla latanoprostu były obserwowane w badaniach klinicznych lub pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń lub dostępnej literatury <sup>2)</sup> Podczas stosowania okulistycznych beta-blokerów obserwowano dodatkowe działania niepożądane, które mogą potencjalnie wystąpić podczas stosowania preparatu Timolol. * u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarciem tylnej części torby soczewki lub u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka powstania obrzęku płamki.			

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych danych na temat przedawkowania u ludzi kropli do oczu zawierających latanoprost z tymololem.

Objawy po przedawkowaniu tymololu: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca. Jeśli wystąpią takie objawy należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W przeprowadzonych badaniach ustalono, że tymolol nie jest usuwany z organizmu podczas dializy.

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: Jeśli to konieczne należy zastosować płukanie żołądka. Leczenie objawowe.

Latanoprost jest w większości metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka od 5,5 - 10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie się. Objawy te były o nasileniu łagodnym 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 blokujące receptory beta-adrenergiczne – tymolol, preparaty złożone, kod ATC: S01ED51

#### *Mechanizm działania*

Produkt leczniczy Latiteva, 50 mcg/ml + 5mg/ml, 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 mającym 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 określających dawkę optymalną, krople do oczu zawierające latanoprost i tymolol spowodowały istotnie większe obniżenie średniego dziennego IOP w porównaniu do monoterapii tymololem lub latanoprostem podawanymi raz na dobę. W dwóch trwających sześć miesięcy dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, działanie tych kropli zmniejszające IOP porównano z monoterapią latanoprostem lub tymololem u pacjentów z IOP o wartości przynajmniej 25 mm Hg lub większej. Po początkowym, 2 - 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 zawierającego latanoprost z tymololem obniżające IOP zanotowano w trwającej 6- miesięcy, otwartej, wydłużonej fazie tych badań.

Dostępne dane wskazują, że produkt leczniczy podany wieczorem efektywniej zmniejsza IOP, niż podany rano. Jednak zalecając poranne lub wieczorne stosowanie produktu leczniczego należy wziąć pod uwagę styl życia oraz prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń.

Należy pamiętać, że w przypadku niedostatecznej skuteczności stosowania kropli zawierających latanoprost z tymololem, można stosować tymolol oraz latanoprost raz na dobę co wykazują wyniki badań.

Działanie produktu złożonego zawierającego latanoprost i tymolol rozpoczyna się po godzinie od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym podawaniu osiągnęto odpowiednie zmniejszenie IOP po 24 godzinach od podania produktu.

## 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. Prolek jest dobrze wchłaniany przez rogówkę i cała jego ilość, która przechodzi do cieczy wodnistej, jest hydrolizowana podczas przejścia przez rogówkę. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej, prawie 15-30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu do worka spojówkowego u małą 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 leku w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu leku, 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 osiągnęte jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropieniu leku. Część dawki przenika do krwioobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągnęte jest po 10-20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 mikrogramów/dobę). Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest metabolizowany w znacznym stopniu w wątrobie. Metabolity tymololu są wydalane w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

### *Latanoprost/Tymolol*

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem. Jediną różnicą była tendencja do utrzymywania się 2-krotnie większych stężeń latanoprostu w cieczy wodnistej po upływie 1 - 4 godzin od podania kropli do oczu zawierających latanoprost i tymolol, w porównaniu z monoterapią.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Ponadto nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów ogólnych lub ocznych u królików leczonych miejscowo preparatem złożonym lub 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 małp podczas podawania kropli częściej niż 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 mikrogramów/kg mc./dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenia zarodka i płodu objawiające się większą częstością późnej resorpcji i aborcji zarodka i poronień 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**

Sodu chlorek  
Benzalkoniowy chlorek  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwunastowodny  
Woda oczyszczona  
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)  
Kwas solny (1M) (do regulacji pH)

### **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 produktów leczniczych z produktem leczniczym zawierającym latanoprost/tymolol, należy je podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni - nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C - 8°C).

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste butelki z LDPE z przezroczystym kropłomierzem z LDPE i białą zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.

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**

Brak szczególnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

#### **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 20085

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

2012-05-15

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

2013.03.07