

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu i 6,8 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrogramów latanoprostu i 150 mikrogramów tymololu.

Substancje pomocnicze 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 to przezroczysty, bezbarwny płyn.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta oraz z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których jest niedostateczna odpowiedź na leczenie produktami beta-adrenolitycznymi lub analogami prostaglandyn.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Pacjenci dorośli (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*

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

##### 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.

Ogólnoustrojowe wchłanianie można ograniczyć poprzez uciśnięcie ujścia przewodu nosowo-łzowego lub trzymanie zamkniętych oczu przez 2 minuty po zakropleniu. To może zmniejszyć występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększyć miejscowe działanie.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- 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 niekontrolowanym za pomocą rozrusznika serca, 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 Timlatan ulega absorpcji ogólnoustrojowej. Z uwagi na beta-adrenergiczne działanie tymololu, mogą wystąpić takie same działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, płuc, jak i inne występujące przy ogólnoustrojowym stosowaniu produktów beta-adrenolitycznych.

Działania niepożądane po podaniu miejscowym (do oka) występują rzadziej niż po podaniu ogólnoustrojowym. Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz punkt 4.2.

#### Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. choroba wieńcowa serca, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) i niedociśnieniem tętniczym, terapię lekami beta-adrenolitycznymi należy poddać krytycznemu osądowi oraz rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów pogorszenia tych chorób i działań niepożądanych.

Z uwagi na negatywny wpływ na czas przewodzenia, podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia, należy zachować ostrożność.

Odnotowano występowanie objawów ze strony serca oraz rzadko zgonów w wyniku niewydolności serca po zastosowaniu tymololu.

#### Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

#### Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu niektórych produktów okulistycznych zawierających beta-adrenolityki, zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, włącznie ze zgonami z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. Timlatan należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i jedynie w przypadku gdy spodziewana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

#### Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze skłonnością do samoistnej hipoglikemii lub pacjentów z niestabilną cukrzycą, bowiem leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Leki beta-adrenolityczne mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy.

#### Choroby rogówki

Produkty lecznicze okulistyczne zawierające beta-adrenolityki mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z chorobami rogówki.

#### Inne beta-adrenolityki

Jednoczesne podanie tymololu z innymi działającymi ogólnoustrojowo beta-adrenolitykami, może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. Należy uważnie obserwować odpowiedź na leczenie u tych pacjentów. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

#### Reakcje nadwrażliwości

W trakcie leczenia beta-adrenolitykami pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie mogą wykazywać silniejszą reakcję na powtarzający się kontakt z takimi alergenami i brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

#### Odwarstwienie naczyniówki

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po zabiegach filtracyjnych opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki.

#### Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

Leki okulistyczne zawierające beta-adrenolityki mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-agonistyczne np. adrenaliny. Jeżeli pacjent przyjmuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

#### Jednoczesne stosowanie innych leków:

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji”).

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

#### Wpływ na oko

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. 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 tęczęwce (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych, niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, a zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczęwka 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 tęczęwki w większości przypadków przebiega powoli i często może być niezauważalna klinicznie przez kilka miesięcy lub lat i nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczęwki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczęwki, jednak zmiany koloru mogą być trwałe. Ani znamiona ani plamki obecne na tęczęwce przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii.

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w obrębie siateczki bełczkowania w kącie przesączania lub innych miejscach komory przedniej oka. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczęwki 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, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej.

Latanoprost nie wykazuje wpływu na źrenicę, bądź jest on nieznaczny, jednak nie ma danych 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, u których występowało w przeszłości nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki, szczególnie związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

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

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoczołowej, przy czym w większości przypadków objaw ten był zgłaszany przez pacjentów pochodzących z Japonii. Dane doświadczalne wskazują, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej nie była trwała i w niektórych przypadkach ustępowała w trakcie dalszego leczenia latanoprostem.

#### Stosowanie soczewek kontaktowych

Krople do oczu Timlatan 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 Timlatan często lub długotrwale, należy starannie monitorować.

Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, z tego względu przed zastosowaniem produktu leczniczego Timlatan 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 zostały przeprowadzone szczegółowe badania dotyczące interakcji produktu leczniczego Timlatan 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.

Możliwość jest występowanie działania addycyjnego, przejawiającego się niedociśnieniem tętniczym i (lub) znaczną bradykardią podczas równoczesnego stosowania kropli do oczu z beta-adrenolitykiem z doustnymi lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwarytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami i guanetydyną.

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

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnego blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy podaje się tymolol pacjentom już przyjmującym ogólnie działające leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, dlatego nie zaleca się stosowania miejscowo dwóch lub więcej leków beta-adrenolitycznych.

Sporadycznie odnotowywano rozszerzenie źrenicy w wyniku jednoczesnego stosowania okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

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).

#### **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 szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

###### *Tymolol:*

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, nie należy stosować produktu Timlatan podczas ciąży. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie potwierdziły wpływu na powstawanie wad rozwojowych u płodu, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu w przypadku podawania doustnych beta-adrenolityków. Ponadto w przypadku podawania beta-adrenolityków przed porodem u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy zablokowania receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie, niewydolność oddechową i hipoglikemię). Jeżeli produkt leczniczy Timlatan jest stosowany aż do porodu, stan noworodka powinien być uważnie monitorowany przez pierwsze dni życia.

Dlatego też produktu leczniczego Timlatan nie należy stosować w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

##### Karmienie piersią:

Leki beta-adrenolityczne przenikają do mleka matki. Jest jednak mało prawdopodobne, aby tymolol w postaci kropli do oczu, stosowany w dawkach terapeutycznych był obecny w mleku matki w dostatecznej ilości, by wywołać u niemowlęcia kliniczne objawy zablokowania receptorów beta. Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz punkt 4.2.

Latanoprost oraz jego metabolity mogą także przenikać do mleka matki. Dlatego też produktu leczniczego Timlatan nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

##### Płodność

Ani latanoprost ani tymolol nie wykazują żadnego wpływu na płodność samców i samic w badaniach na zwierzętach.

#### **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 tęczówki, niekiedy trwałe. W otwartych pięcioletnich badaniach u 33% pacjentów stosujących latanoprost zaobserwowano zmianę pigmentacji tęczówki (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. Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, tymolol wchłaniany jest do krążenia ogólnego i może spowodować podobne działania niepożądane, jak leki beta-adrenolityczne do stosowania ogólnego. Częstość ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest jednak mniejsza. Wymienione działania niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej klasy okulistycznych beta-adrenolityków.

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane 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 ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### **Zaburzenia układu nerwowego:**

*Niezbyt często:* bóle głowy.

### **Zaburzenia oka:**

*Bardzo często:* zwiększenie pigmentacji tęczówki.

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

*Niezbyt często:* przekrwienie spojówek, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, nadmierne łzawienie, zapalenie brzegów powiek, choroby rogówki.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

*Niezbyt często:* wysypka, świąd.

Dodatkowe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić były obserwowane w badaniach klinicznych, pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych lub dostępnej literatury i są specyficzne dla poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego.

### **Dla latanoprostu są to:**

#### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

Opryszczkowe zapalenie rogówki.

#### **Zaburzenia układu nerwowego:**

Zawroty głowy.

#### **Zaburzenia oka:**

Zmiany w wyglądzie rzęs (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości), punkcikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoooczdolowy, zapalenie tęczówki/zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk płamki (u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki), suchość oczu, zapalenie rogówki, obrzęk i ubytki rogówki, zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować drażnienie oka, torbiel tęczówki, światłowstręt, zmiany w obrębie oczodołów i powiek prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej.

**Zaburzenia serca:**

Pogorszenie wcześniej istniejącej dławicy piersiowej, kołatanie serca.

**Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Astma, zaostrzenie astmy, duszność.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Ciemnienie skóry powiek.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:**

Bóle stawów, bóle mięśni.

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Ból w okolicy klatki piersiowej.

**Dla tymololu są to:****Zaburzenia układu immunologicznego:**

Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna.

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Hipoglikemia.

**Zaburzenia psychiczne:**

Bezsenność, depresja, koszmary nocne, utrata pamięci.

**Zaburzenia układu nerwowego:**

Omdlenia, udar mózgowo-naczyniowy, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, zawroty głowy, parestezje, ból głowy.

**Zaburzenia oka:**

Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oczu (np. uczucie pieczenia, szczypania, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie) zapalenie rogówki, zaburzenia widzenia i odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracyjnym (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oczu, zapalenie rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie.

**Zaburzenia ucha i błędnika:**

Szum w uszach.

**Zaburzenia serca:**

Bradykardia, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, 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, dyspepsja, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Wypadanie włosów, łuszczyca, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:**

Ból mięśni.

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:**

Zaburzenia seksualne, zmniejszenie popędu płciowego.

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Oslabienie/uczucie zmęczenia.

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

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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

**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 do 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 Timlatan 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 beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista, jak również na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe leczenie latanoprostem oczu u małych, 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 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 zawierającego latanoprost z tymololem obniżające IOP zanotowano w trwającej 6-miesiący, 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 osiągnano 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 do 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 małą 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 dwuwodorofosforan dwuwodny  
Dwusodu wodorofosforan dwunastowodny

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)  
Kwas solny (1M) (do dostosowania pH)  
Woda oczyszczona

## **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 latanoprost/tymolol, należy je podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

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

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po pierwszym otwarciu butelki: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **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**

Bez szczególnych wymagań.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praga 7  
Republika Czeska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 18850

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopad 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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