

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tilaprox, 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 odpowiada 5 mg tymololu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml i 6,31 mg/ml fosforanów, co odpowiada 0,2 mg na kroplę.

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

Tilaprox jest wskazany do stosowania u dorosłych (w tym osób starszych) w celu obniżenia 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 u 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.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Tilaprox u dzieci i młodzieży nie zostały jeszcze 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 produkty lecznicze okulistyczne, należy je podać po co najmniej 5-minutowej przerwie.

Uciśnięcie palcem okolicy przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejszają wchłanianie ogólne. Może to spowodować zmniejszenie występowania uogólnionych działań niepożądanych i nasilenie działania miejscowego.

4.3 Przeciwwskazania

Tilaprox, krople do oczu, roztwór 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 kardiogenym.
- 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

Podobnie jak inne leki okulistyczne podawane miejscowo, produkt leczniczy Tilaprox jest wchłaniany ogólnoustrojowo. Z uwagi na beta-adrenergiczne działanie tymololu, mogą wystąpić takie same działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, płuc i 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 z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. choroba wieńcowa, dławica Prinzmetalą i niewydolność serca) oraz niedociśnieniem tętniczym, należy bardzo starannie ocenić leczenie beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych. 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 naczyniowe

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 Tilaprox należy stosować z zachowaniem ostrożności i wyłącznie, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Hipoglikemia/cukrzyca

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

Nadczynności tarczycy

Beta-adrenolityki mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Produkty okulistyczne zawierające beta-adrenolityki mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami rogówki.

Stosowanie innych leków beta-adrenolitycznych

Jednoczesne podawanie tymololu z innym lekiem beta-adrenolitycznym o działaniu ogólnym może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. U tych pacjentów należy uważnie obserwować odpowiedź na leczenie. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków, pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie, 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) opisywano odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych.

Znieczulenie przed zabiegiem chirurgicznym

Produkty okulistyczne zawierające beta-adrenolityki mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-adrenergiczne, np. adrenaliny. Należy poinformować anestezjologa, jeśli pacjent stosuje tymolol.

Jednoczesne stosowanie innych leków

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi, patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.

Inne analogi prostaglandyn

Jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zmiana pigmentacji tęczówki

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Podobnie jak w przypadku stosowania latanoprostu w kroplach do oczu u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu zawierającymi latanoprost z tymololem przez okres do roku, występowało zwiększenie pigmentacji tęczówki (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych, niebiesko/szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się ekscentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, ale zdarza się, że cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczówkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego podczas badań klinicznych, trwających dwa lata, taka zmiana była obserwowana rzadko.

Zmiana koloru tęczówki jest bardzo powolna i przez wiele miesięcy, a nawet lat może pozostawać niezauważona i nie wiąże się z żadnymi objawami niepożądanymi czy zmianami patologicznymi.

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki, ale zmiana jej zabarwienia może być trwała.

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

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączenia oka lub innych miejscach komory przedniej oka, ale pacjenci powinni być regularnie badani i, jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczówki, oraz w zależności od stanu klinicznego można

rozważyć przerwanie stosowania produktu.

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

Zmiany dotyczące powiek i rzęs

W związku ze stosowaniem latanoprostu zgłaszano przypadki ciemnienia skóry powiek, które może być odwracalne. Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów mieszkowych powieki leczonego oka; zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i ilości rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs. Zmiany te ustępują po zakończeniu terapii.

Jaskra

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

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

Opryszczkowe zapalenie rogówki

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie. Należy unikać stosowania latanoprostu w przypadku czynnego zapalenia rogówki wywołanego przez wirus opryszczki oraz u pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie, szczególnie związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Obrzęk płamki

Podczas leczenia latanoprestem obserwowano obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki. Zdarzenia te występowały głównie u pacjentów z afakcją, pacjentów z pseudofakcją z przerwana tylną torebką soczewki oraz u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki. Produkt Tilaprox należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Środek konserwujący

Tilaprox zawiera benzalkoniowy chlorek, który jest powszechnie używanym środkiem konserwującym w produktach okulistycznych. Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek powodował podrażnienie oka, objawy suchego oka oraz wpływał na film łzowy i powierzchnię rogówki. Należy zachować ostrożności u pacjentów z zespołem suchego oka i u pacjentów, u których rogówka może być uszkodzona. W przypadku długotrwałego stosowania pacjenci powinni być monitorowani.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, o którym wiadomo, że może zmieniać zabarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Tilaprox soczewki należy zdjąć i zakładać ponownie nie wcześniej niż po 15 minutach (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 z tymololem.

Donoszono o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn.

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 kanał wapniowy, leków beta-adrenolitycznych, leków

przeciwarytmicznych (w tym amiodaronu), glikozydów naparstnicy, parasympatykomimetyków lub guanetydyny.

Podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP 2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem, zgłaszano nasilone ogólne działanie beta-adrenolityczne (np. zwolnienie częstości serca, depresja).

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 z tymololem. Jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej miejscowych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Sporadycznie zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenicy podczas jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

Podwyższenie ciśnienia tętniczego 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 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.

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 wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

W badaniach epidemiologicznych nie wykazano powstawania wad rozwojowych po doustnym podawaniu beta-adrenolityków, natomiast stwierdzono ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego. Dodatkowo, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady beta-adrenergicznej (np. bradykardię, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechową i hipoglikemię) u noworodków, jeśli lek blokujący receptory beta-adrenolityczne stosowany był do czasu porodu. Jeśli Tilaprox jest stosowany aż do porodu, należy szczególnie uważnie obserwować noworodka w pierwszych dniach życia.

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

Karmienie piersią

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

Latanoprost oraz jego metabolity także mogą przenikać do mleka kobiecego.

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

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost czy tymolol wywierały jakiegokolwiek wpływ na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tilaprox wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych produktów do oczu, po zakropleniu kropli do oczu 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 oczu 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 zaobserwowane w badaniach klinicznych kropli zawierających latanoprost z tymololem.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia układu nerwowego			ból głowy
Zaburzenia oka	zwiększenie pigmentacji tęczówki	podrażnienie oczu (w tym uczucie kłucia, pieczenia, swędzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach), ból oczu	przekrwienie oczu, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie powiek, zaburzenia rogówki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka skórna, świąd

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

Dla latanoprostu są to:

Działania niepożądane Tabela 2: Latanoprost

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Opryszczkowe zapalenie rogówki
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Zmiana rzęs i włosów pierwotnych na powiekach (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość rzęs), punktowe zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, zapalenie tęczówki/ zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk płamki w tym torbielowaty obrzęk płamki (u pacjentów z afakią, pseudofakią i przerwanyimi tylnymi torebkami soczewki, lub u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia obrzęku płamki), suchość oka, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki i nadżerki, nieprawidłowości wzrostu rzęs (trichiasis), torbiel tęczówki, światłowstręt, zmiany w obrębie oczodołu i powieki powodujące pogłębienie bruzdy powiekowej, obrzęk powiek, reakcje skórne zlokalizowane na powiekach, pseudopemfigoid spojówki oka ⁺ , ciemnienie skóry powiek.
<i>Zaburzenia serca</i>	Dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, kołatanie serca.
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Astma, zaostrzenie astmy, duszność.
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności*, wymioty*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból stawów, ból mięśni.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej.

*Odnutowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu z częstością występowania niezbyt często.

+ Może być potencjalnie związane ze środkiem konserwującym, benzalkoniowym chlorkiem.

Dla tymololu są to:

Działania niepożądane Tabela 3: Tymololu maleinian (podanie doustne)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna.
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipoglikemia.
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenna, depresja, koszmary nocne, utrata pamięci, halucynacje.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Omdlenie, epizod naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, zawroty głowy, parestezje i ból głowy.

<i>Zaburzenia oka</i>	Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oczu (np. uczucie pieczenia, kłucia, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oczu, nadżerka rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie.
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Szumy uszne.
<i>Zaburzenia serca</i>	Bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęki, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy serca, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca.
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie, objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy.
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z uprzednio występującymi stanami spastycznymi oskrzeli), duszność, kaszel.
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaburzenia smaku, nudności, niestrawność, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty.
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy, wysypka skórna.
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni.
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Zaburzenia funkcji seksualnych, zmniejszenie popędu płciowego.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Oslabienie/ zmęczenie.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Objawami ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie akcji serca.

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

Leczenie

Jeżeli wystąpią takie objawy, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia, mogą być przydatne następujące informacje: Badania wykazały, że tymolol nie ulega łatwo dializie. Należy wykonać płukanie żołądka, jeżeli jest konieczne. 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 blokujące receptory beta-adrenergiczne – tymolol, preparaty złożone.

Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Tilaprox 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 mających na celu ustalenie dawki, latanoprost z tymololem 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 z tymololem 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 zawierającego latanoprost z tymololem obniżające IOP utrzymywało się w trwającej 6-miesiący 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 dwa razy na dobę i latanoprostu raz na dobę, co wykazują wyniki badań.

Działanie produktu złożonego zawierającego latanoprost z tymololem rozpoczyna się w ciągu jednej godziny od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym podawaniu leku osiągnano odpowiednie obniżenie IOP po 24 godzinach od podania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej, wynoszące około 15 do 30 ng/ml, jest osiągnięte 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 leku w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu produktu, ogólnoustrojowa biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

Metabolizm i eliminacja

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

Wchłanianie i dystrybucja

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest 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).

Metabolizm

Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest metabolizowany w znacznym stopniu w wątrobie.

Eliminacja

Metabolity tymololu są wydalane w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Latanoprost/Tymolol

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem, chociaż po upływie 1 do 4 godzin od podania produktu złożonego zawierającego latanoprost z tymololem stwierdzono około dwukrotne zwiększenie stężenia kwasowej postaci latanoprostu w cieczy wodnistej w porównaniu z monoterapią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników produktu jest dobrze poznany. Ponadto nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów ogólnych lub ocznych u królików, które otrzymywały miejscowo produkt złożony lub latanoprost i tymolol podane jednocześnie w postaci roztworów 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 jeśli podawany był 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 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 zarodka 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

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 zawierających latanoprost z tymololem z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal dochodzi do wytrącenia osadu. W razie jednoczesnego stosowania takich leków z produktem leczniczym zawierającym latanoprost z tymololem, należy je podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

3 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 do 8°C).

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste butelki z LDPE z przezroczystym kroplomierzem 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 specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Sokratesa 13D lok.27

01-909 Warszawa

Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19739

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.02.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.01.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.12.2022