

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latacom, (50 µg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 µg latanoprostu (*Latanoprostum*) i 6,8 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu (*Timololum*).

Substancja pomocnicza: Benzalkoniowy chlorek 0,2 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH 5,5 - 6,5; osmolalność 270 - 330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku):

Zalecane jest podawanie 1 kropli do chorego oka lub oczu raz na dobę.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przekraczać zalecanej dawki – 1 kropla raz na dobę do chorego oka lub oczu.

Sposób podawania:

Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem produktu i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem (patrz punkt 4.4).

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

Uciśnięcie przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty powoduje ograniczenie ogólnoustrojowego wchłaniania leku. Może to prowadzić do złagodzenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększać aktywność miejscową produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież:

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Latacom jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową, astmą w wywiadzie, ciężką, przewlekłą, obturacyjną chorobą płuc.
- Bradykardią zatokową, blokiem zatokowo-przedsionkowym spowodowanym zespołem chorej zatoki, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym za pomocą rozrusznika, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym.
- Nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, Latacom jest wchłaniany ogólnoustrojowo. Składnik β -adrenolityczny - tymolol może spowodować te same rodzaje zaburzeń sercowo-naczyniowych, zaburzeń dróg oddechowych i innych działań niepożądanych, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory β -adrenergiczne. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu miejscowym jest niższa, niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. W celu zredukowania wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala, niewydolnością serca) i niedociśnieniem rozpoczęcie leczenia β -adrenolitykami należy odpowiednio i krytycznie ocenić, należy rozważyć zastosowanie leczenia z użyciem innych substancji. Pacjentów z chorobami układu krążenia należy obserwować, czy występują u nich oznaki pogorszenia stanu zdrowia oraz objawy niepożądane.

Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodzenia, β -adrenolityki należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (np. ciężkie formy choroby Raynauda lub zespołu Raynauda) powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Zaburzenia dróg oddechowych

Po zastosowaniu niektórych leków β -adrenolitycznych donoszono o występowaniu objawów ze strony układu oddechowego w tym zgonów w wyniku nagłego skurczu oskrzeli.

Latacom należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną/umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) i tylko w przypadku, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

β -adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub chorych z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii. β -adrenolityki mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

Zaburzenia rogówki

β -adrenolityki stosowane do oka mogą powodować suchość oczu. Pacjenci z zaburzeniami rogówki powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania β -adrenolityków pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergenów w wywiadzie mogą wykazywać większą reaktywność na powtarzający się kontakt z tymi alergenami oraz brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednoczesne stosowanie innych leków β -adrenolitycznych

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

Podawany jednocześnie z innym β -adrenolitycznym produktem leczniczym o działaniu

ogólnoustrojowym, Latacom może prowadzić do nasilenia działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów β -adrenergicznych. Należy uważnie obserwować odpowiedź pacjentów na takie leczenie. Nie zaleca się stosowania dwóch miejscowo działających β -adrenolityków lub dwóch miejscowo działających prostaglandyn.

Działania dotyczące oczu

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych produktem zawierającym latanoprost i tymolol 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 lub niebiesko/szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększaniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, ale zdarza się, że cała tęczówka lub tylko jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczówkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego w okresie dwóch lat obserwacji klinicznych leczenia latanoprestem taka zmiana była obserwowana jedynie w pojedynczych przypadkach.

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

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego zwiększania brązowego pigmentu w tęczówce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

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

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka lub innych miejscach komory przedniej oka, ale pacjenci powinni być regularnie badani i, jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczówki, oraz w zależności od stanu klinicznego, można rozważyć przerwanie stosowania produktu. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia tęczówki leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

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

Latanoprost nie wpływa lub wywiera niewielki wpływ na źrenice, ale nie ma udokumentowanych doświadczeń dotyczących stosowania w ostrych napadach jaskry z zamkniętym kątem.

U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Latacom do czasu uzyskania kompletnych danych.

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

Odwarstwienie naczyniówki

Zgłaszano przypadki odwarstwienia naczyniówki podczas terapii hamującej wytwarzanie cieczy wodnistej (np. za pomocą tymololu i acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt Latacom zawiera benzalkoniowy chlorek, często stosowany w produktach okulistycznych jako środek konserwujący. Stwierdzono, że benzalkoniowy chlorek może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, podrażnienie oka oraz odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Zaleca się ścisłą obserwację podczas częstego lub długotrwałego stosowania produktu Latacom u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki.

Benzalkoniowy chlorek może być wchłaniany przez soczewki kontaktowe, z tego względu należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu Latacom i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem (patrz punkt 4.2).

Znieczulenie podczas zabiegów chirurgicznych

β -adrenolityki stosowane do oka mogą powodować blokadę ogólnoustrojowego β -agonistycznego działania np. adrenaliny. Lekarz anestezjolog powinien zostać poinformowany, że pacjent przyjmuje produkt leczniczy Latacom.

Lek zawiera 0.2 mg chlorku benzalkoniowego w każdym ml roztworu.

Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Chlorek benzalkoniowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Podawany jednocześnie z innym doustnym produktem β -adrenolitycznym, Latacom może prowadzić do nasilenia działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów β -adrenergicznych. Z tego powodu równoczesne stosowanie dwu lub więcej miejscowych leków blokujących receptory β -adrenergiczne nie jest zalecane.

Sporadycznie donoszono o rozszerzeniu źrenic po jednoczesnym podaniu β -adrenolityków stosowanych do oka i adrenaliny (epinefryny).

Istnieje możliwość nasilenia działania produktu i wywołania niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających β -adrenolityki z doustnymi lekami blokującymi kanały wapniowe lub lekami β -adrenolitycznymi, przeciwartmicznymi (w tym z amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatikomimetykami, guanetydyną.

Podczas jednoczesnego stosowania tymololu z inhibitorami cytochromu CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) zgłaszano nasilone ogólnoustrojowe działanie β -adrenolityczne (np. bradykardia, depresja).

Podwyższenie ciśnienia krwi w wyniku nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków β -adrenolitycznych.

Leki β -adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Latanoprost:

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na

zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Tymolol:

Badania epidemiologiczne z zastosowaniem leków β -adrenolitycznych stosowanych ogólnoustrojowo nie wykazały powstawania wad rozwojowych, jednak zaobserwowano wpływ na wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu. Dodatkowo notowano objawy blokady β -adrenergicznej (np. bradykardia, hipotensja, zaburzenia oddychania, hipoglikemia) u noworodków w przypadku gdy β -adrenolityki podawane były w czasie ciąży. Jeżeli Latacom jest podawany w czasie ciąży, stan noworodka powinien być uważnie obserwowany podczas pierwszych dni życia.

Dlatego też produktu Latacom nie należy stosować w czasie ciąży.

Informacje dotyczące ograniczenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Karmienie piersią

β -adrenolityki przenikają do mleka kobiecego. Latanoprost oraz jego metabolity również mogą przenikać do mleka kobiecego. Jednakże, po zastosowaniu preparatu Latacom w dawkach terapeutycznych mało prawdopodobne jest, aby do mleka matki przedostała się ilość leku wystarczająca do wywołania blokady β -adrenergicznej u noworodka. Informacje dotyczące ograniczenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Nie należy stosować produktu Latacom u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zakropieniu kropli do oczu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Tak jak w przypadku innych produktów stosowanych do oka, Latacom jest wchłaniany ogólnoustrojowo. Może to powodować podobne działania niepożądane jak w przypadku zastosowania ogólnoustrojowych leków β -adrenolitycznych. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu miejscowym jest niższa, niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane zawierają działania przypisywane ogólnie do klasy produktów β -adrenolitycznych.

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. Na podstawie danych uzyskanych z wydłużonej fazy badań pilotażowych produktu zawierającego latanoprost i tymolol stwierdzono, że u 16-20% wszystkich pacjentów występowało zwiększenie pigmentacji tęczówki, które może być trwałe. Inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku były zazwyczaj przemijające i występowały podczas stosowania produktu. W przypadku tymololu, najczęściej obserwuje się ogólnoustrojowe działania niepożądane w tym: bradykardię, zaburzenie rytmu serca, zastoinową niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych latanoprostu i tymololu.

Działania niepożądane zostały uporządkowane 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: ($< 1/10\,000$)

częstość nieznana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: Ból głowy.

Zaburzenia oka:

Bardzo często: Zwiększenie pigmentacji tęczówki.
Często: Podrażnienie oczu (w tym uczucie kłucia, pieczenia i swędzenia), ból oczu.
Niezbędnie często: Przekrwienie oczu, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie powiek, zaburzenia dotyczące rogówki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbędnie często: Wysypka skórna, świąd.

Opisywano dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu, obserwowane w badaniach klinicznych, zgłaszane spontanicznie lub opisywane w literaturze.

Latanoprost:

Zaburzenia układu nerwowego:

Zawroty głowy.

Zaburzenia oka:

Zmiana rzęs i włosów pierwotnych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość), punkcikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej, obrzęk plamki (u pacjentów z afakcją, pseudofakcją i przerwana tylną torebką soczewki lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku plamki), suchość oczu, zapalenie rogówki, obrzęk i nadżerka rogówki, nieprawidłowo skierowane rzęsy, czasami prowadzące do podrażnienia oka oraz powstawania torbieli tęczówki.

Zaburzenia serca:

Zaostrzenie dławicy piersiowej u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą, kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Astma, zaostrzenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Ciemnienie skóry powiek.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Ból stawów, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbędnie często: Nudności, wymioty

Tymolol:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka skórna.

Zaburzenia psychiczne:

Depresja, utrata pamięci, halucynacja, obniżenie libido, bezsenność, koszmary senne.

Zaburzenia układu nerwowego:

Zawroty głowy, parestezje, niedokrwienie mózgu, udar mózgu, zaostrzenie przebiegu miastonii, omdlenia.

Zaburzenia oka:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka obejmujące zapalenie rogówki, zmniejszenie

czucia rogówki oraz suchość oczu. Zaburzenia widzenia obejmujące zmiany refrakcji (uwarunkowane w niektórych przypadkach przerwaniem leczenia zwężającego źrenicę), podwójne widzenie, opadanie powiek, odwarstwienie naczyniówki (będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego) (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia ucha i błędnika:

Szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, zatrzymanie akcji serca, blok serca, zastoinowa niewydolność serca.

Zaburzenia naczyńiowe:

Obniżenie ciśnienia tętniczego, objaw Raynauda, objaw chłodnych rąk i stóp.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), duszność, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nudności, biegunka, niestrawność, uczucie suchości w jamie ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub nasilenie objawów łuszczycy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Oslabienie/zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęk.

Dodatkowe działania niepożądane odnotowane w wyniku stosowania leków β -adrenolitycznych, mogące wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Latacom.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hypoglikemia.

Zaburzenia oka:

Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. łzawienie, zaczerwienienie).

Zaburzenia serca:

Blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bóle mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Zaburzenia seksualne.

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.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu zawierającego latanoprost i tymolol u ludzi.

Objawy uogólnionego przedawkowania tymololu to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie akcji serca. W przypadku wystąpienia tych objawów, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. W przeprowadzonych badaniach ustalono, że tymolol nie jest usuwany z organizmu podczas dializy.

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

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje: Leczenie: płukanie żołądka, jeżeli konieczne. Leczenie objawowe.

Latanoprost jest w dużym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 µg/kg u zdrowych ochotników nie wywoływał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5 - 10 µg/kg wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, osłabienie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie. Objawy te miały słabe lub umiarkowane nasilenie i ustępowały po odstawieniu produktu, po upływie 4 godzin od zakończenia wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki blokujące receptory β -adrenergiczne - tymolol, produkty złożone.

Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

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

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 małąp, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu angiografii fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym β -adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β_1 oraz β_2 , nie posiadającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani nieswoistego działania błonowego. Nie działa bezpośrednio hamująco na czynność mięśnia sercowego. 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 wytwarzanie cyklicznego AMP. 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

Skutek kliniczny

W badaniach ustalających dawkę, produkt zawierający latanoprost i tymolol spowodował 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 produktu złożonego (latanoprost i tymolol) obniżające 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 (latanoprost i tymolol) obniżające IOP zanotowano w trwającej 6 miesięcy otwartej, wydłużonej fazie tych badań.

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

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

Działanie produktu zawierającego latanoprost i tymolol rozpoczyna się po godzinie od podania i osiąga maksymalne stężenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnąco odpowiednie obniżenie IOP po 24 godzinach od podania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Latanoprost jest nieaktywnym estrem izopropylowym, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, uzyskuje aktywność biologiczną. Nieaktywny produkt dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jest w całości hydrolizowany podczas przenikania przez nią. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie produktu w cieczy wodnistej, prawie 15 do 30 ng/ml, zostaje osiągnięte 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/h/kg mc., natomiast współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, przyczyniając się do krótkiego okresu półtrwania produktu w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu produktu, ogólnoustrojowa biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

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

Tymolol

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągnąć jest po około 1 godzinie po miejscowym

zakropleniu produktu. Część dawki przenika do krwioobiegu 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 µg/dobę). Okres półtrwania produktu w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest metabolizowany w wątrobie. Metabolity tymololu są wydalone w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Latanoprost i tymolol

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprostem i tymololem. Jedyną różnicą była tendencja do utrzymywania się 2-krotnie większych stężeń latanoprostu w cieczy wodnistej po upływie 1 do 4 godzin od podania produktu złożonego (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 zewnętrznie produktem złożonym lub mieszaniną roztworów 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 1 raz na dobę.

Podczas stosowania latanoprostu nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic szczurów oraz wpływu teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności po zastosowaniu dożylnych dawek o wielkości do 250 µg/kg/dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenia zarodka i płodu, polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i aborcji oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych o wielkości 5 µg/kg/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 ustalenia właściwego pH
Kwas solny 1 M - do ustalenia właściwego pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta butelka LDPE z przezroczystym kroplomierzem 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

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18390

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.11.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.06.2022