

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latim POS, 0,05 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera:

50 mikrogramów latanoprostu i

6,8 mg maleinianu tymololu, co odpowiada 5,0 mg tymololu.

2,5 ml kropli do oczu, roztworu (zawartość jednego pojemnika z kroplomierzem) zawiera:

125 mikrogramów latanoprostu i

17 mg maleinianu tymololu, co odpowiada 12,5 mg tymololu.

Substancja pomocnicza:

1 ml roztworu zawiera 0,2 mg benzalkoniowego chlorku;

2,5 ml roztworu (zawartość jednego pojemnika z kroplomierzem) zawiera 0,5 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Roztwór ma postać przezroczystej bezbarwnej cieczy bez widocznych gołym okiem cząstek.

pH od 5,7 do 6,3

Osmolalność roztworu wynosi od 260 do 320 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 przesączania i nadciśnieniem ocznym, u których odpowiedź na stosowane miejscowo beta-adrenolityki lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku)

Zaleca się podawanie jednej kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę.

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować, przyjmując następną zaplanowaną dawkę. Dawka nie powinna przekraczać jednej kropli na dobę do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym.

Uciśnięcie przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty powoduje zmniejszenie wchłaniania układowego. Może to spowodować osłabienie układowych działań niepożądanych i zwiększenie działania miejscowego.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Latim POS u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Przed zakropieniem oka należy zdjąć soczewki kontaktowe — można je ponownie założyć po upływie 15 minut (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania innych miejscowych okulistycznych produktów leczniczych należy odczekać co najmniej pięć minut przed ich podaniem.

Instrukcja użycia

Pacjentów powinno się poinformować o konieczności umycia rąk przed zastosowaniem produktu leczniczego i o konieczności dopilnowania, aby czubek pojemnika nie wchodził w kontakt z okiem ani otaczającą skórą.

Pacjentów powinno się też poinformować o tym, że roztwory przeznaczone do stosowania do oczu w razie niewłaściwego postępowania mogą ulec skażeniu przez powszechnie występujące bakterie wywołujące zakażenia oczu. Stosowanie skażonych roztworów może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka i późniejszej utraty wzroku.

1. Przed otwarciem pojemnika z kroplomierzem po raz pierwszy należy upewnić się, że nakrętka jest nieuszkodzona.
2. Otworzyć pojemnik z kroplomierzem przekręcając nakrętkę w lewo.
3. Odchylić głowę do tyłu i delikatnie odciągnąć palcem powiekę dolną w dół, tak aby między okiem a powieką utworzyła się kieszonka.
4. Przechylić pojemnik z kroplomierzem do góry nogami i delikatnie ścisnąć środkową część pojemnika z kroplomierzem kciukiem i palcem wskazującym aż wypadnie z niej kropla do wspomnianej kieszonki. **NIE DOPUŚCIĆ DO KONTAKTU ZAKRAPLACZA Z OKIEM ANI POWIEKĄ.**
5. Jeśli tak zalecił lekarz, zakropić drugie oko, powtarzając kroki 3 i 4.
6. Zakręcić pojemnik z kroplomierzem nakrętką. Nie zakręcać nakrętki zbyt mocno.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Latim POS jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne - latanoprost i tymolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- reaktywną chorobą dróg oddechowych, 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 niekontrolowanym rozrusznikiem; jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym;

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie układowe

Tak jak inne, miejscowo stosowane okulistyczne produkty lecznicze, tymolol jest wchłaniany układowo. Z uwagi na zawartość tymololu o działaniu beta-adrenolitycznym, może powodować wystąpienie takich samych działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego oraz innych działań niepożądanych, jak stosowani układowo antagoniści receptorów beta-adrenergicznych. Częstość występowania układowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po zastosowaniu układowym. Aby zmniejszyć wchłanianie układowe, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. choroba wieńcowa, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) i niedociśnieniem należy dokładnie ocenić konieczność podania beta-adrenolityków i rozważyć zastosowanie produktów leczniczych z inną substancją czynną. Należy obserwować, czy u pacjentów z chorobami układu krążenia nie wystąpiło zaostrzenie objawów przedmiotowych tych chorób i działań niepożądanych.

Z powodu ujemnego działania na czas przewodzenia, beta-adrenolityki powinny być podawane z rozwagą u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z poważnymi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynauda lub zespołem Raynauda) powinni być leczeni z rozwagą.

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, włączając zgon z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą, po zastosowaniu okulistycznych beta-adrenolityków.

Produkt leczniczy Latim POS powinien być stosowany z rozwagą u pacjentów z łagodną/umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Hipoglikemia/cukrzyca

Beta-adrenolityki należy podawać z rozwagą u pacjentów podatnych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy przedmiotowe nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Okulistyczne beta-adrenolityki mogą wywoływać suchość oka. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami rogówki.

Inne beta-adrenolityki

Działanie na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania układowej blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą się nasilić, gdy tymolol jest podawany pacjentom otrzymującym już układowy beta-adrenolityk. Odpowiedź na leczenie powinna być u tych pacjentów dokładnie obserwowana. Nie zaleca się stosowania miejscowego dwóch beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Pacjenci przyjmujący beta-adrenolityki z atopią w wywiadzie lub z poważną reakcją anafilaktyczną na różne alergenów w wywiadzie mogą mieć wzmożoną reakcję na powtarzaną ekspozycję na te alergenów i nie wykazywać odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki

Zgłaszano odwarstwienie naczyniówki po podaniu produktów leczniczych zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po operacjach przetokowych.

Znieczulenie przed zabiegami chirurgicznymi

Okulistyczne beta-adrenolityki mogą blokować działanie układowych beta-agonistów np. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany o przyjmowaniu przez pacjenta tymololu.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Tymolol może wywoływać interakcje z innymi produktami leczniczymi, patrz również punkt 4.5.

Działanie na oczy

Latanoprost może powodować stopniową zmianę koloru oka wskutek zwiększania ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie jak w przypadku stosowania kropli do oczu z latanoprostem, zwiększona pigmentacja tęczęwki była obserwowana u 16%–20% wszystkich pacjentów leczonych latanoprostem/tymololem przez okres do jednego roku (w oparciu o fotografie). To działanie obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko/szaro-brązowych i jest ono wywołane przez zwiększenie zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku tęczęwki obwodu oczu objętych procesem chorobowym, choć zdarza się też tak, że cała tęczęwka lub jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednolitą niebieską, szarą, zieloną lub brązową barwą tęczęwek, zmiana ta obserwowana była rzadko w okresie dwóch lat stosowania latanoprostu w badaniach klinicznych.

Zmiana koloru tęczęwki następuje powoli i może być niezauważona przez wiele miesięcy lub lat i nie towarzyszą jej żadne inne objawy podmiotowe lub zmiany patologiczne.

Nie zaobserwowano dalszego zwiększania się ilości brązowego pigmentu po zaprzestaniu leczenia, ale dotychczasowa zmiana zabarwienia może być trwała.

Nie stwierdzono, aby leczenie miało jakikolwiek wpływ na znamiona tęczęwki czy plamki na tęczęwce.

Nie zaobserwowano odkładania się pigmentu w utkaniu beleczkowym ani innych miejscach komory przedniej oka, ale należy regularnie badać pacjentów i w zależności od stanu klinicznego leczenie można przerwać, jeśli nastąpi zwiększenie pigmentacji tęczęwki.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenta należy uprzedzić o możliwości zmiany koloru oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Brak jest udokumentowanego doświadczenia ze stosowaniem latanoprostu w jaskrze zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej z zamykającym się kątem przesączania lub wrodzonej, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie wywiera żadnego wpływu bądź wywiera jedynie niewielki wpływ na źrenicę, choć brak jest udokumentowanego doświadczenia w ostrych napadach jaskry zamkniętego kąta przesączania. W związku z tym zaleca się, aby w tych schorzeniach produkt leczniczy Latim POS stosować z zachowaniem ostrożności do chwili uzyskania większej ilości danych.

Latanoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie i unikać jego stosowania w przypadku aktywnego opryszczkowego zapalenia rogówki oraz u pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie w szczególności związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Podczas leczenia latanoprostem zgłaszano obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki. Te przypadki występowały głównie pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub pacjentów z udokumentowaną obecnością czynników ryzyka wystąpienia obrzęku plamki. U tych pacjentów produkt leczniczy Latim POS należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Test antydopingowy

Stosowanie produktu leczniczego Latim POS może powodować dodatnie wyniki testów podczas kontroli antydopingowej.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt leczniczy Latim POS zawiera benzalkoniowy chlorek, powszechnie stosowany jako środek konserwujący w produktach okulistycznych. Zgłaszano punktową keratopatię i/lub toksyczną wrzodziejącą keratopatię wywołaną benzalkoniowym chlorkiem; może on wywołać podrażnienie oka oraz przebarwia miękkie soczewki kontaktowe. Konieczne jest ściśle monitorowanie przy częstym lub przedłużonym stosowaniu produktu leczniczego Latim POS u pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami przebiegającymi z osłabieniem rogówki.

Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Przed zakropieniem oka należy zdjąć z niego soczewkę kontaktową; można ją ponownie założyć po upływie co najmniej 15 minut.

Produkt leczniczy może powodować przebarwienie miękkich soczewek kontaktowych (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania specyficznych interakcji z produktem leczniczym Latim POS nie zostały przeprowadzone.

Opisywano przypadki paradoksalnego podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego przy jednoczesnym podawaniu dwóch analogów prostaglandyn. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub większej liczby prostaglandyn, analogów prostaglandyn ani pochodnych prostaglandyn.

Działanie na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz znane działania układowej blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą się nasilić, gdy produkt leczniczy Latim POS jest podawany pacjentom otrzymującym już doustne beta-adrenolityki. Nie zaleca się stosowania miejscowego dwóch beta-adrenolityków.

Sporadycznie zgłaszano rozszerzenie źrenic związane z jednoczesnym podaniem tymololu i adrenaliny.

Nie badano specyficznych interakcji tymololu.

Możliwe jest działanie addytywne prowadzące do niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii, gdy roztwór beta-adrenolityku stosowany miejscowo do oka podawany jest jednocześnie ze stosowanymi doustnie antagonistami kanału wapniowego, beta-adrenolitykami, przeciwartmicznymi produktami leczniczymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną.

Podwyższenie ciśnienia krwi w reakcji na nagłe odstawienie klonidyny może być nasilone podczas stosowania beta-adrenolityków.

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

Nasilenie układowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości tętna, depresję) zgłaszano podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) z tymololem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Latanoprost:

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne ryzyko u ludzi.

Tymolol:

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w ciąży, jeśli nie jest to niezbędnie konieczne. Aby zmniejszyć wchłanianie układowe, patrz punkt. 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad rozwojowych, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego podczas podawania doustnych beta-adrenolityków. Ponadto, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe układowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, niewydolność oddechową i hipoglikemię) u noworodków, których matki otrzymywały beta-adrenolityki aż do porodu. Jeśli produkt leczniczy Latim POS jest podawany aż do porodu, noworodek powinien być dokładnie obserwowany podczas pierwszych dni życia.

W związku z tym produktu leczniczego Latim POS nie należy stosować w ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki wydzielane są do mleka matki. Jednak jest mało prawdopodobne, aby tymolol w kroplach do oczu stosowany w dawkach terapeutycznych przenikał do mleka w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych blokady receptorów beta-adrenergicznych u niemowląt. Aby zmniejszyć wchłanianie układowe, patrz punkt 4.2.

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Z tego względu produktu leczniczy Latim POS nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Latanoprost

Nie wykazano wpływu latanoprostu na płodność samców i samic szczura.

Tymolol

Tymolol nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczura.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Latim POS wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zakroplenie kropli do oka może powodować przejściowe zaburzenie ostrości widzenia. Do chwili ustąpienia tego objawu pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. Według danych z wydłużonej fazy badań latanoprostu/tymololu u 16%–20% pacjentów wystąpiło zwiększenie pigmentacji tęczówki, które może być trwałe. W otwartym pięcioletnim badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu pigmentacja tęczówki pojawiła się u 33% pacjentów (patrz punkt 4.4). Pozostałe działania niepożądane dotyczące narządu wzroku najczęściej mają charakter przemijający i występują podczas podania dawki. W przypadku tymololu, najcięższe działania niepożądane mają

charakter układowy, są to: bradykardia, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, skurcz oskrzeli i reakcje alergiczne.

Tak jak inne miejscowo stosowane okulistyczne produkty lecznicze, tymolol wchłania się do krążenia układowego. Może to powodować podobne skutki niepożądane jak po stosowaniu układowych beta-adrenolityków. Częstość występowania układowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po zastosowaniu układowym. Wymienione działania niepożądane obejmują reakcje obserwowane w klasie okulistycznych beta-adrenolityków.

Działania niepożądane związane z leczeniem obserwowane w badaniach klinicznych latanoprostu/tymololu wymieniono poniżej.

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 ($< 1/10\ 000$);

nie znana – 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 oka (w tym uczucie klucia, pieczenia i swędzenia), ból oka.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypka skórna, świąd.

Dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu leczniczego Latim POS pochodzą ze zgłoszeń z badań klinicznych, spontanicznych lub z dostępnego piśmiennictwa naukowego.

W odniesieniu do latanoprostu są to:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

opryszczkowe zapalenie rogówki.

Zaburzenia układu nerwowego:

zawroty głowy.

Zaburzenia oka:

zmiany rzęs i włosów pierwotnych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz liczba), punktowe nadżerki nabłonka rogówki, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie tęczówki/zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk płamki (u pacjentów z afakią, pseudoafakią i przerwana tylną torebką soczewki lub u pacjentów z udokumentowaną obecnością czynników ryzyka wystąpienia obrzęku płamki), zespół suchego oka, zapalenie rogówki, obrzęk i nadżerki rogówki, wrastanie rzęs prowadzące w niektórych przypadkach do podrażnienia oka, torbiel tęczówki.

Zaburzenia serca:

zaostrenie wcześniej występującej dławicy piersiowej, kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

astma, zaostrenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
ciemnienie skóry powiek

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
ból stawowy, ból mięśniowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
ból w klatce piersiowej.

W odniesieniu do tymololu są to:

Zaburzenia układu immunologicznego:
układowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczyńnioruchowy, pokrzywka oraz miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne:
bezsenna, depresja, koszmary senne, utrata pamięci.

Zaburzenia układu nerwowego:
omdlenie, zaburzenia krążenia mózgowego, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastonii, zawroty głowy, parestezje, ból głowy.

Zaburzenia oka:
objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. uczucie pieczenia, klucia, swędzenia, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie, odwarstwienie naczyniówki po operacji przetokowej (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), zmniejszona wrażliwość rogówki, zespół suchego oka, opadanie powiek, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika:
szum uszny.

Zaburzenia serca:
bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęki, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie krążenia, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe:
niedociśnienie, objaw Raynauda, zespół zimnych rąk i stóp.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującą chorobą ze skurczem oskrzeli), duszność, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit:
zaburzenia smaku, nudności, niestrawność, biegunka, suchość w jamie ustnej, bóle brzucha, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
ból mięśniowy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
zaburzenia czynności seksualnych, spadek libido.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
astenia/zmęczenie.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania u ludzi produktu leczniczego Latim POS.

Objawami układowego przedawkowania tymololu są:
bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie krążenia. Jeśli wystąpią te objawy, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Badania wykazały, że tymolol nie jest łatwo usuwany z organizmu podczas dializy.

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

W razie przypadkowego spożycia latanoprostu przydatne mogą okazać się następujące informacje:

Leczenie:

Plukanie żołądka w razie potrzeby. Leczenie objawowe. Latanoprost jest w dużym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew w dawce 3 mikrogramów/kg u zdrowych ochotników nie powodował żadnych objawów, jednak przy dawkach w zakresie 5,5–10 mikrogramów/kg latanoprost wywoływał nudności, ból brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie. Nasilenie objawów było łagodne do umiarkowanego i ustępowały one bez leczenia w ciągu 4 godzin od zakończenia wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne – leki beta-adrenolityczne – tymolol w połączeniach, kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Latim POS zawiera dwie substancje czynne: latanoprost i maleinian tymololu. Obydwie substancje obniżają podniesione ciśnienie wewnątrzgałkowe w wyniku różnych mechanizmów działania, a łączne podanie prowadzi do dodatkowego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, w porównaniu do podania każdej z tych substancji osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptora FP, który obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększanie odpływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto zaobserwowano u ludzi poprawę zdolności odpływu (zmniejszenie oporu odpływu przez utkanie beleczkowe). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na wytwarzanie cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista ani na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe podawanie latanoprostu do oczu małych poddanych zabiegowi pozatorebkowego usunięcia soczewki nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co potwierdzono w badaniu metodą angiografii fluorescencyjnej. Latanoprost nie powodował wyciekania fluoresceiny do tylnego odcinka oka u pacjentów z pseudofakcją podczas krótkotrwałego leczenia.

Tymolol to substancja czynna (nieselektywnie) blokująca receptory adrenergiczne beta-1 i beta-2, która nie posiada istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, nie osłabia bezpośrednio

pracy mięśnia sercowego ani nie działa stabilizująco na błonę komórkową. Tymolol obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym.

Dokładny mechanizm działania tymololu nie jest dokładnie poznany, ale prawdopodobnie hamuje on nadmierne wytwarzanie cyklicznego AMP pobudzone przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. Nie stwierdzono wpływu tymololu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi podczas długotrwałego podawania u królików.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Działanie kliniczne:

Podczas badań prowadzonych w celu ustalenia dawki, podanie latanoprostu + tymololu zapewniło istotnie większe obniżenie średniego dziennego ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podanie latanoprostu lub tymololu raz na dobę w monoterapii. W dwóch sześciomiesięcznych badaniach klinicznych z dobrze dobraną grupą kontrolną, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby porównywano działanie obniżające ciśnienia wewnątrzgałkowego po podaniu latanoprostu + tymololu z monoterapią latanoprostem lub tymololem u pacjentów z ciśnieniem wewnątrzgałkowym o wartości co najmniej 25 mm Hg lub większej. Po początkowym okresie 2–4 tygodni podawania tymololu (średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o 5 mm Hg od włączenia do badania), zaobserwowano dodatkowe obniżenie średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego o 3,1 mm Hg w grupie latanoprostu + tymololu; 2,0 mm Hg w grupie latanoprostu oraz 0,6 mm Hg z tymololem (dwa razy na dobę) po sześciomiesięcznym leczeniu odpowiednio latanoprostem i tymololem (dwa razy na dobę). Działanie latanoprostu + tymololu obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymywało się w sześciomiesięcznej otwartej fazie przedłużonej tych badań.

Istniejące dane wskazują, że stosowanie produktu leczniczego wieczorem może skuteczniej obniżyć ciśnienie wewnątrzgałkowe niż stosowanie rano. Jednak, chcąc zalecić pacjentowi poranne lub wieczorne stosowanie, należy odpowiednio uwzględnić tryb życia pacjenta i możliwość przestrzegania tych zaleceń.

W przypadku niewystarczającej skuteczności produktu leczniczego złożonego należy pamiętać, że wyniki badań wskazują, że stosowanie latanoprostu i tymololu w oddzielnych produktach leczniczych raz na dobę może nadal być skuteczne.

Działanie produktu leczniczego Latim POS rozpoczyna się w ciągu godziny od podania, a maksymalnie działanie jest osiągane w ciągu sześciu do ośmiu godzin. Wystarczające obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego utrzymuje się do 24 godzin po podaniu wielokrotnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Latanoprost to prolek w postaci estru izopropylowego, który *sam z siebie* jest nieaktywny, a po hydrolizie do kwasu latanoprostowego, zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, staje się aktywny biologicznie.

Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę i jak wszystkie substancje czynne przenikające do cieczy wodnistej ulega hydrolizie podczas przenikania przez rogówkę.

Badania u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej, około 15–30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach po podaniu miejscowym samego latanoprostu.

U małp po podaniu miejscowym latanoprost ulega dystrybucji głównie w przednim odcinku oka, spojówce i powiekach.

Kwas latanoprostowy ma klirens osoczowy 0,40 l/godz./kg, małą objętość dystrybucji (0,16 l/kg), skutkującą krótkim okresem półtrwania w osoczu, 17 minut. Po podaniu miejscowym do oka układowa biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

W gałce ocznej kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Główne metabolity, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, nie wykazują żadnego działania biologicznego bądź wykazują jedynie słabe działanie biologiczne w badaniach na zwierzętach i wydalane są głównie w moczu.

Tymolol

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym podaniu kropli do oczu. Część dawki jest wchłaniana układowo, a maksymalne stężenie w osoczu, 1 ng/ml, osiągane jest w 10–20 minut po miejscowym podaniu jednej kropli do każdego oka raz na dobę (300 mikrogramów/dobę). Okres półtrwania tymololu w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Metabolity są wydalane w moczu wraz z tymololem w postaci niezmienionej.

Latim POS

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprostem i tymololem, mimo iż występowało około dwukrotnie większe stężenie kwasu latanoprostowego w cieczy wodnistej po upływie 1–4 godzin od podania produktu leczniczego Latim POS w porównaniu do monoterapii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa dla oka i bezpieczeństwa układowego dwóch substancji czynnych jest dobrze określony. Nie zaobserwowano niepożądanych objawów ze strony oka ani układowych u królików leczonych miejscowo produktem złożonym lub jednocześnie podawanymi roztworami okulistycznymi latanoprostu i tymololu. Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz kancerogenności obydwu składników produktu leczniczego 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, gdy był podawany częściej niż raz na dobę.

Dla latanoprostu nie wykazano wpływu na płodność samców i samic szczura ani działania teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności u szczurów po zastosowaniu dożylnych dawek do 250 mikrogramów/kg na dobę. Jednakże latanoprost miał działanie embrio- i fetotoksyczne, polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i poronienia oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych w wysokości 5 mikrogramów/kg na dobę (około stokrotność dawki terapeutycznej) i powyżej. Tymolol nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczura ani działania teratogennego u myszy, szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Benzalkoniowy chlorek

Diwodorofosforan sodu jednowodny

Disodowy wodorofosforan bezwodny

Roztwór kwasu solnego 0,1 N (dla skorygowania odczynu pH do 6,0)

Roztwór wodorotlenku sodu 0,1 N (dla skorygowania odczynu pH do 6,0)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W badaniach *in vitro* wykazano wytrącanie się substancji w przypadku zmieszania kropli do oczu zawierających tiomersal z latanoprostem. W przypadku jednoczesnego stosowania tego rodzaju produktów leczniczych z produktem leczniczym Latim POS, krople do oczu należy podawać z zachowaniem odstępu co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

Nieotwarty pojemnik z kroplomierzem: 2 lata.

Po otwarciu pojemnika z kroplomierzem po raz pierwszy: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wykonany z LDPE pojemnik z kroplomierzem wykonany z LDPE i zakrętką wykonaną z HDPE. Każdy pojemnik z kroplomierzem zawiera 2,5 ml roztworu.

Wielkości opakowań

1 pojemnik z kroplomierzem zawierający 2,5 ml

3 pojemniki z kroplomierzem zawierające po 2,5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

URSAPHARM Poland Sp. z o.o., ul. Żywiczna 7, 05-092 Łomianki
Telefon: 022 751 28 86, Telefax: 022 751 28 86, e-mail: info@ursapharm.pl

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

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

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