

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym efekcie działania

Każdy mililitr roztworu zawiera 0,2 mg chlorku benzalkoniowego.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.
Przejrzysty, bezbarwny, sterylny roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

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 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 zalecanej dawki 1 kropli raz na dobę do oka lub obydwu oczu.

Sposób podawania

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

Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

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

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować leku złożonego zawierającego latanoprost z tymololem u pacjentów z:

- Chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astmą oskrzelową, astmą w wywiadzie, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.
- Bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia nie kontrolowanym przez rozrusznik, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym.
- Nadwrażliwością na którykolwiek ze składników produktu wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Miejscowo stosowane leki okulistyczne zawierające latanoprost z tymololem mogą być wchłanianie do krwiobiegu. Składnik β -adrenolityczny – tymolol, może spowodować te same rodzaje działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, płuc i inne, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory β -adrenergiczne. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oczu jest mniejsza, niż w podaniu ogólnoustrojowym. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

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

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

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu niektórych β -adrenolityków stosowanych do oczu donoszono o reakcjach ze strony układu oddechowego, w tym śmierci z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą.

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

Hipoglikemia/cukrzyca

β -adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z samoistną hipoglikemią lub u pacjentów z chwiejną cukrzycą, ponieważ β -adrenolityki mogą maskować objawy ostrej hipoglikemii. β -adrenolityki mogą także maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroba rogówki

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

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania β -adrenolityków, pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub z poważnymi reakcjami anafilaktycznymi, wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie, mogą być bardziej wrażliwi na powtarzającą się ekspozycję na te alergeny i mogą wykazywać brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednoczesne stosowanie innych leków

Mogą wystąpić interakcje tymololu z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

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

Wpływ na oko

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększanie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu Tevioplus przez okres do roku, występowało nasilenie pigmentacji tęczęwki (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko/szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększaniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki, ale zdarza się, że cała tęczęwka lub tylko jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczęwkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego w okresie dwóch lat obserwacji klinicznych leczenia latanoprostem taka zmiana była wyjątkowo rzadko obserwowana..

Zmiana koloru tęczęwki 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 zwiększenia brązowego pigmentu w tęczęwce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

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

Leczenie nie powoduje odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka lub innych miejscach komory przedniej oka. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i, jeżeli dojdzie do nasilenia pigmentacji tęczęwki oraz w zależności od stanu klinicznego, można rozważyć odstawienie leku.

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

Obecnie brakuje obserwacji klinicznych, lub są one niewystarczające w zakresie stosowania latanoprostu w: jaskrze zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej zamkniętego kąta przesączania, wrodzonej, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej. Jakkolwiek latanoprost nie działa na źrenice, nie był dotychczas stosowany w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania kompletnych danych.

W trakcie leczenia latanoprostem obserwowano obrzęk płamki, w tym również jego torbielowatą postać. Objaw ten był wykrywany głównie u pacjentów z afakcją, pseudoafakcją z przerwana tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki. Produkt Tevioplus należy ostrożnie stosować u tych pacjentów.

Odwarstwienie naczyńówki

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

Znieczulenie chirurgiczne

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

Stosowanie soczewek kontaktowych

Lek zawiera chlorek benzalkoniowy, który jest powszechnie używany jako środek konserwujący w preparatach okulistycznych. Donoszono o spowodowanej przez chlorek benzalkoniowy punktowej keratopatii i (lub) toksycznej wrzodziejącej keratopatii, może on również powodować podrażnienie oczu, odbarwia soczewki kontaktowe.

Wymagane jest staranne monitorowanie pacjentów, którzy często lub długotrwale stosują ten preparat i u których występuje suchość oka lub choroby, w których czynność rogówki jest zaburzona.

Soczewki kontaktowe mogą wchłaniać chlorek benzalkoniowy i dlatego powinny zostać usunięte przed zakropieniem latanoprostu z tymololem i mogą zostać założone ponownie, po 15 minutach od zakropienia (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji dla produktu zawierającego latanoprost z tymololem. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji tymololu.

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.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działanie związane z ogólnoustrojową blokadą receptorów β -adrenergicznych mogą być nasilone w przypadku stosowania produktu Tevioplus u pacjentów przyjmujących doustne leki blokujące receptory β -adrenergiczne. Z tego powodu równoczesne stosowanie dwu lub więcej miejscowych leków blokujących receptory β -adrenergiczne nie jest zalecane.

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

Istnieje możliwość addytywnego działania i wystąpienia niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego stosowania ocznych β -adrenolityków z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy parasymptomimetykami lub guanetydyną.

Nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów β -adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja) odnotowano podczas skojarzonego leczenia inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) z tymololem.

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

Leki β -adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące doustnych 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 wystarczających danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Tymolol

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

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

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

Karmienie piersią

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

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Dlatego też nie należy stosować produktu zawierającego latanoprost z tymololem w czasie karmienia piersią.

Płodność

Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Dopóki objawy nie przemijają, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy wzroku.

Na podstawie danych pochodzących z fazy przedłużonej kluczowych badań nad latanoprostem z tymololem stwierdzono, że u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu przez okres roku, występowało zwiększenie pigmentacji tęczówki, również trwałe. W badaniu otwartym, oceniającym profil bezpieczeństwa latanoprostu w okresie 5 lat zwiększona pigmentacja tęczówki wystąpiła u 33 % pacjentów (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące wzroku są przemijające i pojawiają się w trakcie podawania kropli.

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 produktu zawierającego latanoprost z tymololem. 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 $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: bóle głowy

Zaburzenia oka

Bardzo często: nasilenie pigmentacji tęczówki
Często: podrażnienie oczu (w tym uczucie klucia, pieczenia i swędzenia), ból oczu
Niezbyt często: przekrwienie spojówek, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, zaburzenia rogówki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka skórna, świąd

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

W przypadku latanoprostu są to:

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy

Zaburzenia oka

Zmiany w wyglądzie rzęs i włosów pierwotnych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość), punktikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoczołowy, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej, obrzęk płamki (u pacjentów z afakią, pseudoafakią i przerwana tylną torebką soczewki lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki). Suchość oczu, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki i jej nadzgerki, zmiany w kierunku wyrastania rzęs, czasami prowadzące do podrażnienia oka.

Zaburzenia serca

Nasilenie dławicy piersiowej u pacjentów z wcześniej istniejącą 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

Tymolol, jak inne miejscowo stosowane leki oczne, jest wchłaniany do krwiobiegu. Może spowodować te same rodzaje działań niepożądanych, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory β -adrenergiczne. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po

podaniu miejscowym do oczu jest mniejsza, niż w podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane zawierają również te obserwowane w grupie β -adrenolityków ocznych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Ogólne reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczyńnioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Depresja, utrata pamięci, obniżone libido, bezsenność, koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, parestezje, niedokrwienie mózgu, udar mózgu, zaostrzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miasteni, omdlenia, ból głowy.

Zaburzenia oka

Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. palenie, klucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, zamazane widzenie, zmniejszenie czucia rogówki i suchość oczu, nadżerka rogówki, 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).

Zaburzenia ucha i błędnika

Szumy uszne

Zaburzenia serca

Przyspieszone bicie serca, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie akcji serca, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk.

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia smaku, nudności, biegunka, niestrawność, uczucie suchości w jamie ustnej, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie, wysypka podobna do łuszczycowej lub nasilenie objawów łuszczycy, wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bóle mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia seksualne, zmniejszenie libido.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Oslabienie/zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęk

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu zawierającego latanoprost z tymololem u ludzi.

Objawy uogólnionego przedawkowania tymololu, to bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie akcji serca. Jeżeli objawy te wystąpią, 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 leku, po upływie 4 godzin od zakończenia wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenice; tymolol, produkty złożone
Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Tevioplus 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 którejkolwiek osobno stosowanej substancji.

Latanoprost, analog prostaglandyny F_{2α}, jest selektywnym prostanoidowym antagonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększenie 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 fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β₁ oraz β₂, nie mającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego czynność mięśnia sercowego ani nieswoistego działania stabilizującego błonę.

Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszenie 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.

Działania farmakodynamiczne

Obserwacja kliniczna

W badaniach określających optymalną dawkę, latanoprost z tymololem 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 latanoprostu z tymololem 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 po 6-cio miesięcznym leczeniu latanoprostem z tymololem, 2,0 mm Hg po 6-cio miesięcznym leczeniu latanoprostem i 0,6 mm Hg po 6-cio miesięcznym leczeniu tymololem podawanym dwa razy na dobę. Efekt obniżenia IOP przez latanoprost z tymololem utrzymał się w trwającej 6 miesięcy, wydłużonej fazie tych badań.

Dostępne dane wskazują, że podanie latanoprostu z tymololem wieczorem może być skuteczniejsze w obniżaniu IOP, niż podanie produktu rano. Jednakże w przypadku rozważania możliwości podawania produktu rano lub wieczorem, należy wziąć pod uwagę styl życia pacjenta oraz prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń.

Wyniki badań wskazują, że w przypadku niewystarczających efektów leczenia latanoprostem z tymololem, zastosowanie osobno latanoprostu i tymololu raz dziennie może nadal przynieść zadowalający efekt.

Działanie latanoprostu z tymololem rozpoczyna się po godzinie od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnano 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. Prolek jest dobrze wchłaniany przez rogówkę i cała jego ilość, która przechodzi do cieczy wodnistej, jest hydrolizowana podczas przejścia przez rogówkę. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej, prawie 15 do 30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu do worka spojówkowego u małą dystrybucja latanoprostu odbywa się przede wszystkim w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Klirens osoczowy kwasu latanoprostowego wynosi 0,40 l/godz./kg, natomiast współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, przyczyniając się do krótkiego okresu półtrwania leku w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu leku, ogólnoustrojowa biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

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

Tymolol

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropieniu leku. Część dawki przenika do krwiobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągane jest po 10 do 20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 µg/dobę). Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest metabolizowany w znacznym stopniu w wątrobie. Metabolity tymololu są wydalane w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Latanoprost z tymololem

Nie obserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem 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 latanoprostu z tymololem, 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 zewnątrznie 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 małą 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 u szczurów 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 (w przybliżeniu 100-krotność dawki terapeutycznej) i większych. 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 (jako 50% roztwór)
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Kwas solny stężony (do regulacji pH)
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że po zmieszaniu kropli latanoprost/tymolol z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal dochodzi do wytrącenia osadu. W razie jednoczesnego stosowania takich leków z produktem leczniczym zawierającym latanoprost/tymolol, należy je podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu butelki: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C; lek nadaje się do użytku w ciągu czterech tygodni (28 dni).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Sterylna butelka z naturalnego LDPE o pojemności 5 ml i kroplomierz z LDPE z żółtą, sterylną zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu.

Rodzaje opakowań: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml i 6 x 2,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Zakrętka zabezpieczająca powinna zostać usunięta przed użyciem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO