

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latanoprost/Timolol Pfizer 50 mikrog/ml + 5 mg/ml, silmätipat, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mikrog latanoprostia ja 6,8 mg timololimaleaattia, joka vastaa 5 mg timololia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridia 200 mikrogrammaa/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio ja joilla paikallishoito beetasalpaajilla tai prostaglandiini-analogeilla ei tuota riittävää vastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suositushoito on yksi silmätipa sairaaseen silmään kerran vuorokaudessa.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa jatketaan seuraavalla annoksella normaaliin tapaan. Enimmäisannos on yksi tippa sairaaseen silmään vuorokaudessa, eikä sitä saa ylittää.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ja alle 18-vuotiailla ei ole osoitettu.

Antotapa

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.4).

Jos potilasta hoidetaan useammalla kuin yhdellä paikallisesti käytettävällä silmälääkkeellä, niiden annostelun väliin on jätettävä vähintään viiden minuutin tauko.

Lääkeaineen systeemistä imeytymistä voidaan vähentää painamalla silmän sisänurkkaa kyynelkanavan tukkimiseksi tai sulkemalla silmäluomet 2 minuutin ajaksi. Näin voidaan mahdollisesti vähentää systeemisistä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista tehoa.

4.3 Vasta-aiheet

Latanoprosti/timololi-silmätipat on kontraindikoitu potilailla, joilla on:

- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai anamneesissa keuhkoastma, vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus.
- sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, sinus-eteiskatkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, jota ei ole hoidettu tahdistimella, oireileva sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki
- yliherkkyys valmisteiden vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Muiden paikallisesti käytettävien silmälääkkeiden tavoin latanoprosti/timololi-silmätipat imeytyvät systeemisesti. Koska se sisältää beeta-adrenergista ainetta, timololia, se voi aiheuttaa samantyyppisiä verenkiertoelimiin, keuhkoihin ja muualle elimistöön kohdistuvia haittareaktioita kuin systeemiset beetasalpaajatkin. Silmään paikallisesti annostellun lääkeannoksen jälkeen systeemisten haittavaikutusten esiintymistiheys on pienempi kuin lääkkeen systeemisen annon yhteydessä. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Sydänsairaudet

Beetasalpaajahoidon antamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angina ja sydämen vajaatoiminta) ja hypotensiota on arvioitava kriittisesti ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia, on seurattava siltä varalta, että heillä ilmenee merkkejä sairauksien pahenemisesta tai haittavaikutuksista.

Beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan ja siksi beetasalpaajia saa antaa vain varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Sydämeen kohdistuvia reaktioita, ja harvoin, sydämen vajaatoimintaan liittyneitä kuolemia, on ilmoitettu timololin annon jälkeen.

Verisuoniperäiset sairaudet

Vakavaa perifeeristä verenkiertohäiriötä/-sairautta (Raynaud'n taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vakavat muodot) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Hengitystiesairaudet

Hengityselimiin kohdistuvia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmin aiheuttama kuolema astmapotilailla, on ilmoitettu joidenkin beetasalpaajasilmävalmisteiden annostelun jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava latanoprosti/timololi-silmätippojen käytössä lievää/keskivaikeaa keuhkoastma- ja keuhkoastmatauti sairastaville potilaille ja käyttö on sallittua vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Hypoglykemia/diabetes

Varovaisuutta on noudatettava beetasalpaajien annossa spontaaniin hypoglykemiaan taipuvaisille potilaille ja potilaille, joilla on labiili diabetes, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

Beetasalpaajat voivat peittää myös hypertyreosin merkit.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annosteltavat beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivuutta. Sarveiskalvon sairauksista kärsivien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, kun timololia annetaan potilaille, jotka jo saavat systeemistä beetasalpaajahoidoa. Näiden potilaiden vastetta on seurattava tarkasti. Kahden paikallisesti käytettävän beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon aikana potilas, jolla on anamneesissa atopia tai vaikea anafylaktinen reaktio erilaisille allergeeneille, voi reagoida voimakkaammin altistuessaan toistuvasti näille allergeeneille, eikä ehkä vastaa anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettäviin tavanomaisiin adrenaliiniannoksiin.

Suonikalvon irtauma

Silmän suonikalvon irtoamisia on raportoitu, kun potilaalle on annettu filtraatiotoimenpiteiden jälkeen kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololia, asetatsolamidia).

Kirurginen anestesia

Silmään annosteltavat beetasalpaajavalmisteet saattavat estää systeemisten beeta-agonistien, kuten adrenaliinin, vaikutusta. Nukutuslääkärille on kerrottava, jos potilaalle annetaan timololia.

Samanaikainen hoito

Timololilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Kahden paikallisesti käytettävän beetasalpaajan tai kahden paikallisesti käytettävän prostaglandiinin käyttöä ei suositella.

Vaikutukset silmään

Latanoprosti voi muuttaa hoidettavan silmän väriä vähitellen lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Samoin kuin latanoprosti-silmätipoilla, värikalvon pigmentaatio lisääntyi myös 16–20 prosentilla kaikista latanoprosti/timololi-silmätipoilla enintään vuoden ajan hoidetuista potilaista (valokuvien perusteella). Tämä vaikutus ilmeni lähinnä sellaisilla potilailla, joilla värikalvo oli monivärinen, eli vihreä-ruskea, keltainen-ruskea tai sininen/harmaa-ruskea. Vaikutus johtuu melaniinisisällön suurenemisesta värikalvon strooman melanosyyteissä. Tyypillisessä tapauksessa mustuaista ympäröivä ruskea pigmentaatio leviää samankeskisesti hoidettavan silmän reunaosia kohti; koko värikalvo tai osia siitä voi muuttua ruskeammaksi. Sen sijaan potilailla, joilla on tasaisen siniset, harmaat, vihreät tai ruskeat silmät, muutoksia todettiin vain harvoin kliinisissä tutkimuksissa, joissa latanoprostihoitoa annettiin kaksi vuotta.

Värikalvon väri muuttuu hitaasti ja saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien tai vuosien kuluttua. Värin muuttumiseen ei ole liittynyt mitään oireita tai patologisia muutoksia.

Värikalvon ruskean pigmentin ei ole havaittu lisääntyvän enää hoidon lopettamisen jälkeen. Siihen mennessä syntyneet värimuutokset voivat kuitenkin olla pysyviä.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon pigmenttikasvaimiin eikä pilkkuihin.

Pigmentin kertymistä trabekkelikudokseen tai muualle silmän etukammioon ei ole havaittu. Potilas on kuitenkin tutkittava säännöllisesti, ja kliinisestä tilanteesta riippuen hoito voidaan lopettaa, jos värikalvon pigmentaatio lisääntyy.

Potilaalle on kerrottava ennen hoidon aloittamista, että hoidettavan silmän väri voi muuttua. Jos vain toista silmää hoidetaan, silmät voivat jäädä pysyvästi erivärisiksi.

Latanoprostista ei ole dokumentoitua kokemusta tulehduksellisessa, neovaskulaarisessa tai kroonisessa ahdaskulmaglaukoomassa, avokulmaglaukoomassa tekomykiöpotilailla eikä pigmenttiglaukoomassa. Latanoprosti vaikuttaa mustuaiseen vain vähän tai ei lainkaan, mutta dokumentoitua kokemusta sen käytöstä ahdaskulmaglaukooman akuuteissa kohtauksissa ei ole. Siksi varovaisuutta suositellaan latanoprosti/timololi-silmätippojen käytössä näissä tiloissa, kunnes lisäkokemusta saadaan.

Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on ollut herpeskeratiitti. Käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on aktiivinen *herpes simplex* -viruksen aiheuttama keratiitti sekä potilaille, joilla on ollut erityisesti prostaglandiini-analogeihin liittyvä uusiutuva herpeskeratiitti.

Makulan edeemaa, mukaan lukien makulan kystistä edeemaa, on ilmoitettu latanoprostihoidon aikana. Ilmoitukset ovat koskeneet lähinnä potilaita, joilla ei ole mykiötä; joilla on tekomykiö ja repeytynyt mykiön takakapseli, ja potilaita, joilla on makulan edeeman tunnettuja riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava latanoprosti/timololi-silmätippojen käytössä näillä potilailla.

Piilolinssien käyttö

Latanoprosti/timololi-silmätipat sisältävät bentsalkoniumkloridia, joka on silmälääkevalmisteissa yleisesti käytetty säilytysaine. Bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttavan pisteistä ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Se voi myös ärsyttää silmiä ja sen tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinsssejä. Silmien tilaa on seurattava tarkoin käytettäessä latanoprosti /timololi-silmätippoja usein tai pitkään potilaille, joilla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut. Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä pehmeisiin piilolaseihin. Piilolinssit on poistettava silmistä ennen latanoprosti/timololi-silmätippojen annostelua mutta ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Latanoprosti/timololi-silmätipoilla ei ole tehty erillisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia.

Paradoksista silmänpaineen nousua on ilmoitettu, kun silmään on annosteltu samanaikaisesti kahta prostaglandiini-analogia. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, sen analogin tai johdoksen käyttöä ei suositella.

Hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan johtavat additiiviset vaikutukset ovat mahdollisia, kun beetasalpaajasilmätippaliuosta annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaroni), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa.

Voimistunutta systeemistä beetareseptorien salpausta (esim. sydämen sykkeen hidastuminen, depressio) on raportoitu käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6:n estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa.

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, jos latanoprosti/timololi-silmätippoja annetaan potilaalle, joka jo saa suun kautta annettavaa beetasalpaajaa. Kahden tai useamman paikallisesti käytettävän beetasalpaajan käyttöä ei suositella.

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu mydriaasia, kun beetasalpaajasilmätippoja on annettu samanaikaisesti adrenaliinin (epinefriini) kanssa.

Samanaikainen beetasalpaajien käyttö voi voimistaa klonidiinihoidon äkillisestä lopettamisesta aiheutuvaa hypertensiivistä reaktiota.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Ne voivat myös peittää hypoglykemian merkit ja oireet (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Latanoprosti

Latanoprostin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittäviä tietoja. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Timololi

Timololin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittäviä tietoja. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei se ole selvästi tarpeen. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. Tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu riski kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia on annosteltu suun kautta. Lisäksi beetareseptorien salpauksen oireita ja merkkejä (esim. bradykardia, hypotensio, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos latanoprosti/timololi-silmätippoja annetaan synnytykseen asti, vastasyntynyttä on seurattava tarkoin ensimmäisten elinpäivien ajan.

Tämän vuoksi latanoprosti/timololi-silmätippoja ei pitäisi käyttää raskausaikana (ks. kohta 5.3).

Imetys

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Kun timololisilmätippoja käytetään terapeuttisilla annoksilla, on kuitenkin epätodennäköistä, että rintamaitoon kulkeutuisi sellaisia määriä timololia, jotka aiheuttaisivat kliinisiä beetasalpauksen oireita lapsella. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi latanoprosti/timololi-silmätippoja ei pitäisi käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei latanoprostin eikä timololin ole todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Silmätipat voivat aiheuttaa ohimenevää näön hämärtymistä. Potilaan pitää odottaa tämän oireen häviämistä, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa latanoprostin haittavaikutuksista liittyy silmiin. Latanoprosti/timololi-silmätippojen pääutkimusten jatkovaiheessa saatujen tulosten mukaan 16–20 %:lla potilaista ilmeni värikalvon pigmentaation lisääntymistä, joka voi olla pysyvää. Latanoprostin avoimessa 5 vuoden turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmentaatio lisääntyi 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Muut silmään kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät annostelun yhteydessä. Timololin vakavimmat haittavaikutukset ovat luonteeltaan systeemisiä, kuten bradykardia, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bronkospasmi ja allergiset reaktiot.

Kuten muutkin paikallisesti käytettävät silmlääkkeet, timololi imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Tämä voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin käytettäessä systeemisiä beetasalpaajia. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmään annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Tunnettuihin haittavaikutuksiin kuuluvat silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä havaitut luokkavaikutukset.

Latanoprosti/timololi-silmätippojen kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet hoitoon liittyneet haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä.

Haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheysittäin seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$).

Hermosto

Melko harvinaiset: Päänsärky.

Silmät

Hyvin yleiset: Värikalvon pigmentaation lisääntyminen.

Yleiset: Silmä-ärsytys (mukaan lukien pistely, polttelu ja kutina), silmäkipu.

Melko harvinaiset: Silmän verekeyys, sidekalvotulehdus, näkökyvyn hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, luomitulehdus, sarveiskalvon häiriöt.

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset: Ihottuma, kutina.

Lisäksi latanoprosti/timololi-silmätippojen sisältämien yksittäisten aineosien käytön yhteydessä on ilmoitettu muita haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa, spontaaneissa haittavaikutusilmoituksissa tai saatavilla olevassa kirjallisuudessa.

Latanoprostin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Infektiot

Herpeskeratiitti.

Hermosto

Heitehuimaus.

Silmät

Silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (velluksen) muutokset (piteneminen, paksuneminen, lisääntynyt pigmentaatio ja tuuheneminen), epiteelin pistemäiset eroosiot, periorbitaalinen edeema, värikalvotulehdus/suonikalvoston tulehdus, makulan edeema (potilailla, joilla ei ole mykiötä; tekomykiöpotilailla, joilla mykiön takakapseli on revennyt; potilailla, joilla on makulan edeeman tunnettuja riskitekijöitä), silmien kuivuminen, keratiitti, sarveiskalvon edeema ja eroosiot, silmäripsien kasvaminen väärään suuntaan, mistä joskus seuraa silmä-ärsytystä, värikalvon kysta, valonarkuutta, periorbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkun syvenemiseen.

Sydän

Angina pectoriksen paheneminen tästä sairaudesta entuudestaan kärsineillä potilailla, sydämentykytykset.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Astma, astman paheneminen, hengenahdistus.

Iho ja ihonalainen kudos

Silmäluomen ihon tummeneminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Nivelkipu, lihaskipu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Rintakipu.

Timololin osalta tällaisia hättävääikutuksia ovat:

Immuunijärjestelmä

Systeemiset allergiset reaktiot, kuten angioedeema, nokkosihottuma, paikallistunut tai yleistynyt ihottuma, kutina, anafylaktinen reaktio.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt

Unettomuus, masennus, painajaiset, muistinmenetys.

Hermosto

Pyörtäminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia graviksen merkkien ja oireiden lisääntyminen, pyöräytys, parestesiat ja päänsärky.

Silmät

Silmä-ärsytyksen merkit ja oireet (esim. polttelu, pistely, kutina, kynelehtäminen ja punoitus), luomitulehdus, keratiitti, näön sumentuminen ja suonikalvon irtauma filtoivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4), sarveiskalvon herkkyyden väheneminen, silmien kuivuminen, sarveiskalvon eroosio, ptoosi, diplopia.

Kuulo- ja tasapainoelin

Korvien soiminen.

Sydän

Bradykardia, rintakipu, sydämentykytys, turvotus, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto

Hypotensio, Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Bronkospasmi (enimmäkseen potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus), hengenahdistus, yskä.

Ruoansulatuselimistö

Makuhäiriö, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, ripuli, suun kuivuminen vatsakipu, oksentelu.

Iho ja ihonalainen kudös

Hiustenlähtö, psoriaasia muistuttava ihottuma tai psoriaasin paheneminen, ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihaskipu.

Sukupuolielimet ja rinnat

Seksuaalinen toimintahäiriö, sukupuolivietin heikkeneminen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Voimattomuus/väsymys.

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilailla, joilla on merkittäviä sarveiskalvovaurioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tietoja latanoprosti/timololi-silmätippojen yliannostuksesta ihmisellä ei ole saatavana.

Systeemisen timololin yliannostusoireet ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja sydämenpysähdys. Jos niitä ilmenee, potilaalle on annettava oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Tutkimusten mukaan timololi ei ole helposti dialysoitavissa.

Latanoprostin yliannostuksella ei tiedetä olevan muita silmään tai koko elimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia kuin silmien ärsytys ja sidekalvon verekkyyks.

Jos latanoprostia nautitaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä:

Hoito: Mahahuuhtelu tarvittaessa. Oireenmukainen hoito. Latanoprosti metaboloituu laajalti alkureitin metaboliassa maksassa. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille infusoitiin laskimoon 3 mikrog/kg latanoprostia, oireita ei ilmennyt. Sen sijaan annos 5,5–10 mikrog/kg aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Nämä tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät ilman hoitoa 4 tunnin kuluessa infuusion päättymisestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, timololia sisältävät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Latanoprosti/timololi-silmätipat muodostuvat kahdesta aineesta: latanoprostista ja timololimaleaatista. Ne alentavat kohonnutta silmänpainetta eri vaikutusmekanismien kautta, ja niiden yhteisvaikutus alentaa silmänpainetta enemmän kuin jos ne annetaan yksinään.

Latanoprosti, $F_{2\alpha}$ -prostaglandiini-analogi, on selektiivinen FP-prostanoidireseptori-agonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta. Sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on siis uveosklaarisen ulosvirtauksen lisääminen. Ihmisellä on raportoitu myös jonkinasteista ulosvirtauksen helpottumista (trabekulaarisen ulosvirtauksen vastuksen vähenemistä). Latanoprosti ei vaikuta merkittävästi kammionesteen tuotantoon, veri-kammioneste-esteeseen eikä silmänsisäiseen verenkiertoon. Pitkäaikainen latanoprostihoito apinoiden silmissä, joihin oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei vaikuttanut verkkokalvon verisuoniin fluoreseiiniangiografialla määritettynä. Lyhytkestoinen latanoprostihoito ei ole aiheuttanut fluoreseiinivuotoa takakammioon tekomykiöpotilailla.

Timololi on beeta-1- ja beeta-2-adrenergisiä reseptoreita (ei-selektiivisesti) salpaava lääkeaine. Sillä ei ole merkitsevää sisäsyntyistä sympatomimeettistä, sydänlihasta suoraan suppressoivaa tai membraania stabiloivaa aktiviteettia. Se alentaa silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostumista sädekehän epiteelissä. Sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole saatu täysin selville, mutta todennäköisesti se estää syklistä AMP-synteesiä, jota endogeeninen beeta-adrenerginen stimulaatio lisää. Timololin ei ole todettu vaikuttavan merkitsevästi veri-kammioneste-esteen läpäisevyyteen plasman proteiineille. Kaniineille annettu pitkäaikainen timololihoito ei vaikuttanut silmän alueelliseen verenvirtaukseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliininen teho ja turvallisuus

Annostitraustutkimuksissa latanoprosti/timololi-silmätipat alensivat keskimääräistä päivittäistä silmänpainetta merkitsevästi enemmän kuin kerran vuorokaudessa monoterapioina annetut latanoprosti ja timololi. Kahdessa hyvin kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, jotka kestivät kuusi kuukautta, verrattiin latanoprosti/timololi silmätippojen silmänpainetta alentavaa vaikutusta latanoprostin ja timololin monoterapioihin potilailla, joiden silmänpaine oli vähintään 25 mmHg. Run-in-jakso timololilla kesti 2–4 viikkoa (silmänpaine aleni keskimäärin 5 mmHg tutkimukseen ottohetkestä). Sen jälkeen 6 kuukauden ajan annettu hoito alensi keskimääräistä päivittäistä silmänpainetta entisestään seuraavasti: latanoprosti/timololi silmätippa 3,1 mmHg, latanoprosti 2,0 mmHg ja timololi 0,6 mmHg (kahdesti vuorokaudessa). Latanoprosti/timololi silmätippojen silmänpainetta alentava vaikutus säilyi näiden tutkimusten jälkeen tehdyssä 6 kuukauden avoimessa jatkotutkimuksessa.

Saataavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että ilta-annostelu saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannostelu. Jommankumman annosteluajankohdan suosittelemisessa on kuitenkin otettava riittävästi huomioon potilaan elämäntapa ja todennäköinen hoitomyöntyvyys.

Jos yhdistelmä lääkevalmisteen teho ei ole riittävä, on hyvä muistaa, että tutkimukset viittaavat siihen, että hoito erikseen annettavilla timololilla (2 x vrk) ja latanoprostilla (1 x vrk) voi silti olla tehokas.

Latanoprosti/timololi silmätippojen vaikutus alkaa tunnin kuluessa, ja sen enimmäisvaikutus saavutetaan 6–8 tunnin kuluessa. Toistuvassa annossa silmänpainetta riittävästi alentavan vaikutuksen on osoitettu säilyvän enintään 24 tunnin ajan annostelusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Latanoprosti

Latanoprosti on isopropyyliesterin aihiolääke, joka on itsessään inaktiivinen, mutta muuttuu biologisesti aktiivisesti, kun esteraasit hydrolysoivat sen sarveiskalvossa latanoprostihapoksi. Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi, ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisyssä. Ihmisellä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että latanoprosti-monoterapiassa enimmäispitoisuus kammionesteessä on noin 15–30 ng/ml ja se saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikallisesta annostelusta. Apinoiden silmiin paikallisesti annosteltu latanoprosti jakautuu ensisijaisesti etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin.

Latanoprostihapon plasmapuhdistuma on 0,40 l/h/kg ja sen jakaantumistilavuus on pieni (0,16 l/kg) minkä vuoksi puoliintumisaika plasmassa on lyhyt (17 minuuttia). Silmään paikallisesti annostellun latanoprostihapon systeeminen biologinen hyötyosuus on 45 %. Se sitoutuu plasman proteiineihin 87-prosenttisesti.

Latanoprostihappo ei metaboloidu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä vaan pääasiassa maksassa. Sen päämetaboliitit ovat 1,2-dinori ja 1,2,3,4-tetranori. Eläintutkimusten mukaan niillä ei ole biologista aktiviteettia lainkaan tai vain vähän. Ne erittyvät ensisijaisesti virtsaan.

Timololi

Timololin enimmäispitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin yhdessä tunnissa silmätippojen paikallisen annostelun jälkeen. Osa annoksesta imeytyy systeemisesti, ja enimmäispitoisuus plasmassa (1 ng/ml) saavutetaan 10–20 minuutin kuluttua siitä, kun kumpaankin silmään on annosteltu yksi tippa kerran vuorokaudessa (300 mikrog/vrk). Timololin puoliintumisaika plasmassa on noin 6 tuntia. Timololi metaboloituu laajalti maksassa. Sen metaboliitit ja pieni määrä muuttumatonta timololia erittyvät virtsaan.

Latanoprosti/timololi-silmätipat

Latanoprostin ja timololin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tosin latanoprostihapon pitoisuus kammionesteessä noin kaksinkertaistui 1–4 tunnin kuluttua latanoprosti/timololi silmätippojen annosta monoterapiaan verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Latanoprosti/timololi-silmätippojen yksittäisten aineosien silmään ja koko elimistöön liittyvät turvallisuusprofiilit on selvitetty tarkoin. Silmään tai koko elimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu kaniineilla, joille annettiin paikallisesti latanoprostin ja timololin kiinteää yhdistelmää tai samanaikaisesti erillisiä latanoprosti- ja timololisilmätippaliuoksia. Farmakologisissa turvallisuus-, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa millään aineosalla ei osoitettu erityisriskejä ihmiselle. Latanoprosti ei vaikuttanut sarveiskalvon haavan paranemiseen kaniinilla. Sen sijaan timololi esti sitä kaniinin ja apinan silmässä silloin, kun sitä annettiin useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Latanoprostilla ei ole osoitettu vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen eikä teratogeenista riskiä rotille ja kaniineille. Kun rotille annettiin latanoprostia enintään 250 mikrog/kg/vrk laskimoon, alkiotoksisuutta ei todettu. Kun kaniineille annettiin latanoprostia vähintään 5 mikrog/kg/vrk (noin 100-kertainen annos kliiniseen annokseen verrattuna), se aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, joka ilmeni tyypillisesti myöhäisessä vaiheessa tapahtuvan resorption ja keskenmenojen lisääntymisenä ja sikiöpainon alenemisenä. Timololilla ei todettu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen eikä teratogeenisuutta hiirillä, rotilla ja kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Bentsalkoniumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Kloorivetyhappoliuos (pH:n säätämiseksi 6,0:aan)
Natriumhydroksidiliuos (pH:n säätämiseksi 6,0:aan)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu sakkautumista, kun tiomersaalia sisältäviä silmätippoja sekoitetaan latanoprostin kanssa. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti latanoprosti/timololi-silmätippojen kanssa, eri silmätippojen annostelun väliin on jätettävä vähintään 5 minuuttia.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.
Pullon avaamisen jälkeen: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Avattu pullo: säilytä alle 25 °C. Käytettävä 4 viikon sisällä (ks. kohta 6.3)

Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyeteeninen tippapullo (5 ml), jossa on kierrekorkki ja polyeteeninen sinettirengas.

Yhdessä pullossa on 2,5 ml silmätippaliuosta.

Latanoprost/Timolol Pfizer silmätipat, liuos on saatavissa seuraavissa pakkauksissa:

1 x 2,5 ml pullo

3 x 2,5 ml pullo

6 x 2,5 ml pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Poista pullon sinetti ennen käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29604

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.1.2015