

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oftastad comp 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 timololimaaleaattia, joka vastaa 5 mg timololia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 200 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia.

Yksi millilitra liuosta sisältää 6,31 milligrammaa fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.

pH 5,5 – 6,5; osmolaalisuus 270 – 330 mOsm/kg.

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 aikuisille (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.

Antotapa:

Piilolasit 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 annon väliin on jätettävä vähintään viiden minuutin tauko.

Lääkkeen imeytyminen systeemiseen verenkiertoon vähenee, jos kyynelkanava suljetaan painamalla silmän sisäkulmaa tai jos silmät suljetaan 2 minuutin ajaksi tippojen laitton jälkeen. Tämä saattaa vähentää systeemisten haittavaikutusten määrää, ja se voi lisätä lääkkeen paikallista tehoa.

Lapset ja nuoret:

Turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ja nuorilla ei ole osoitettu.

4.3 Vasta-aiheet

Latanoprosti/timololiyhdistelmää ei saa antaa potilaille, joilla on

- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai anamneesissa keuhkoastma, vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus
- sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos; toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, jonka hoidoksi ei ole asennettu tahdistinta, oireileva sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki
- yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Muiden paikallisesti käytettävien silmälääkkeiden tavoin myös latanoprosti/timololiyhdistelmä imeytyy systeemisesti.

Koska se sisältää beeta-adrenergisten reseptorien salpaajaa, timololia, se voi aiheuttaa samantyyppisiä verenkiertoelimiin ja keuhkoihin kohdistuvia ja muita haittareaktioita kuin systeemiset beetasalpaajatkin. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus on kuitenkin pienempi paikallisesti silmään annosteltavien lääkkeiden kuin systeemisesti annosteltavien lääkkeiden käytön yhteydessä. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Sydämeen liittyvät häiriöt

Beetasalpaajahoidon antamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetal'n angina tai sydämen vajaatoiminta) ja hypotensio 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.

Beetasalpaajien johtumisaikaa pidentävän vaikutuksen vuoksi niiden käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Timololin käytön jälkeen on raportoitu sydänvaikutuksia ja harvoin sydämen vajaatoimintaan liittyneitä kuolemantapauksia.

Verisuoniin liittyvät häiriöt

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea perifeerinen verenkiertohäiriö (eli vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä).

Hengityselimiin liittyvät häiriöt

Hengityselimiin kohdistuvia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmin aiheuttama kuolema astmapotilailla, on ilmoitettu joidenkin silmään annosteltavien beetasalpaajien annon jälkeen. Oftastad comp silmätippojen käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä/kohtalainen keuhkohtaumatauti (COPD), ja näitä tippoja on käytettävä ainoastaan, jos potilaan hoidosta saatavissa olevan hyödyn arvioidaan ylittävän siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Hypoglykemia/diabetes

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

Beetasalpaajat voivat peittää myös hypertyreosin merkit.

Sarveiskalvon sairaudet

Beetasalpaajia sisältävät silmälääkkeet saattavat aiheuttaa kuivasilmäisyyttä. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin sarveiskalvon sairaus.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen ja systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat tehostua, jos timololia määrätään potilaille, jotka jo ennestään käyttävät jotakin systeemistä beetasalpaajaa. Näiden potilaiden hoitovastetta on seurattava tarkoin. Kahden silmään annosteltavan beetasalpaajan samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon aikana potilas, jolla on anamneesissa atopia tai vaikea anafylaktinen reaktio erilaisille allergeeneille, saattaa olla tavallista herkempi altistuessaan tällaisille allergeeneille uudestaan. Lisäksi hän ei ehkä vastaa anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettävään tavanomaiseen adrenaliiniannokseen.

Suonikalvon irtaantuminen

Suonikalvon irtaantumista on raportoitu tapauksissa, joissa potilaat olivat saaneet kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololia, asetatsoliamidia) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen.

Kirurginen anestesia

Silmään annosteltavat beetasalpaajat saattavat estää systeemisesti annosteltavien beeta-agonistien (esim. adrenaliinin) vaikutusta. Nukutuslääkärille on kerrottava, jos potilas käyttää timololia.

Muu 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 latanoprostisilmätipoilla, värikalvon pigmentaatio lisääntyi myös 16–20 prosentilla kaikista latanoprosti/timololiyhdistelmällä 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 melaniinisäällön 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. Väriin 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/timololiyhdistelmän käytössä näissä tiloissa, kunnes lisäkokemusta saadaan.

Latanoprostin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin ollut herpesen aiheuttama keratiitti. Lääkettä ei pidä käyttää aktiivisessa vaiheessa olevan, *Herpes simplex* -viruksen aiheuttaman keratiitin yhteydessä, eikä sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on ilmennyt uusiutuvaa, nimenomaan prostaglandiini-analogien käyttöön liittyvää herpesen aiheuttamaa keratiittia.

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/timololiyhdistelmän käytössä näillä potilailla.

Piilolasien käyttö

Oftastad comp sisältää bentsalkoniumkloridia, joka on silmälääkevalmisteissa yleisesti käytetty säilytysaine. Bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttavan pisteistä ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Se voi myös ärsyttää silmiä ja värjätä pehmeitä piilolinssejä. Silmien tilaa on seurattava tarkoin käytettäessä tippoja usein tai pitkään potilaille, joilla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut.

Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä pehmeisiin piilolaseihin. Kaikki piilolasit on poistettava silmistä ennen Oftastad comp -silmätippojen annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.2).

Fosfaatit

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,31 mg fosfaatteja per millilitra. Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon voi esiintyä potilailla, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Latanoprosti/timololiyhdistelmällä 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.

Jos beetasalpaajia sisältäviä silmätippoja annetaan samanaikaisesti seuraavien lääkeaineiden kanssa, seurauksena voi olla additiivisia vaikutuksia, jotka johtavat hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan: suun kautta annettavat kalsiuminestäjät, beetasalpaajat, rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni mukaan lukien), digitalisglykosidit, parasympatomimeetit, guanetidiini.

Tehostettua systeemistä beetasalpausta (esim. hidastunutta sydämen sykettä, masennusta) on raportoitu tapauksissa, joissa timololia on käytetty samanaikaisesti CYP2D6:n estäjien (esim. kinidiinin, fluoksetiinin, paroksetiinin) kanssa.

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

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu mydriaasia, kun silmiin annosteltavia beetasalpaajia on annettu yhdessä adrenaliinin 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 olemassa riittäviä tietoja. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttöä pidetä ehdottoman tarpeellisena. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Beetasalpaajien suun kautta tapahtuvaa käyttöä koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole nähty epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta riski hidastuneelle kohdunsisäiselle kasvulle on sen sijaan todettu. Lisäksi beetasalpauksen merkkejä ja oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeuksia ja hypoglykemiaa) on havaittu vastasyntyneillä tapauksissa, joissa äiti on käyttänyt beetasalpaajaa synnytykseen saakka. Jos latanoprosti/timololi-yhdistelmää käytetään synnytykseen asti, on vastasyntyneen tilaa seurattava huolellisesti ensimmäisten syntymänjälkeisten päivien ajan.

Tämän vuoksi Oftastad compia ei pitäisi käyttää raskausaikana (ks. kohta 5.3).

Imetys

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Terapeuttisia silmätippa-annoksia käytettäessä ei kuitenkaan ole todennäköistä, että riittävän paljon timololia kulkeutuisi äidinmaitoon, jotta lapsella ilmenisi kliinisiä beetasalpauksen oireita. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon.

Siksi Oftastad compia ei pitäisi käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Latanoprostin tai timololin ei ole eläinkokeissa todettu vaikuttavan uroksen eikä naaraan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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-yhdistelmän päätutkimusten 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.

Muiden paikallisesti silmiin annosteltavien lääkeaineiden tavoin timololikin imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Tästä saattaa aiheutua samankaltaisia haittavaikutuksia kuin systeemisten beetasalpaajien käytön yhteydessä. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus on kuitenkin

pienempi paikallisesti silmään tapahtuvan annostelun kuin systeemisesti otettavan lääkkeen käytön yhteydessä. Haittavaikutusluetteloon on sisällytetty sellaiset haittavaikutukset, joita on ilmennyt silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä.

Latanoprosti/timololiyhdistelmän kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet hoitoon liittyneet haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Hermosto

Melko harvinaiset: Päänsärky.

Silmät

Hyvin yleiset: Värikalvon pigmentaation lisääntyminen.

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

Melko harvinaiset: Silmän verekkyyks, sidekalvotulehdus, näkökyvyn hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen eritys, luomitulehdus, sarveiskalvon häiriöt.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Ihottuma, kutina.

Lisäksi Oftastad comp -silmatippojen sisältämien yksittäisten aineosien käytön yhteydessä on ilmoitettu muita haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa, spontaaneissa haittavaikutusilmoituksissa tai saatavilla olevassa kirjallisuudessa.

Latanoprostin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Infektiot

Herpeksen aiheuttama keratiitti.

Hermosto

Heitehuimaus.

Silmät

Silmäriipsien 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, silmäriipsien kasvaminen väärään suuntaan, mistä joskus seuraa silmä-ärsytystä, värikalvon kysta, valonarkuus, silmäkuopan ympäristön ja silmäluomen muutokset, joista aiheutuu luomivaon syvenemistä, silmän sidekalvon pseudopemfigoidi⁺.

Sydän

Angina pectoris, epästabili angina pectoris, sydämentykytys.

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.

+Saattaa liittyä säilöntäaineena käytettävään bentsalkoniumkloridiin.

Timololin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Immuunijärjestelmä
Systeemiset allergiset reaktiot, kuten angioedeema, nokkosihottuma, paikallistunut tai yleistynyt ihottuma, kutina, anafylaktiset reaktiot.

Aineenvaihdunta ja ravitseemus
Hypoglykemia.

Psyykkiset haitat
Unettomuus, masennus, painajaisunet, muistinmenetyt, aistiharhat.

Hermosto
Pyörtöminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia graviksen merkkien ja oireiden lisääntyminen, huimaus, tuntoharhat ja päänsärky.

Silmät
Silmä-ärsytyksen merkit ja oireet (esim. polttava tai pistävä tunne, kutina, kyynelvuoto, punoitus), luomitulehdus, keratiitti, näön hämärtyminen ja suonikalvon irtaantuminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4), sarveiskalvon herkkyuden väheneminen, kuivasilmäisyys, sarveiskalvon naarmut, ptoosi, kaksoiskuvien näkeminen.

Kuulo- ja tasapainoelin
Korvien soiminen.

Sydän
Bradykardia, rintakivut, sydämentykytyt, edeema, 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
Makuhäiriöt, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, ripuli, suun kuivuminen, vatsakivut, oksentelu.

Iho ja ihonalainen kudos
Hiustenlähtö, psoriaasia muistuttava ihottuma tai psoriaasin paheneminen, ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos
Lihaskipu.

Sukupuolielimet ja rinnat

Seksuaaliset toimintahäiriöt, heikentynyt sukupuolivietti.

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-haittasapainon 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/timololiyhdistelmän 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 verekkyyys.

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 infusoiitiin 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: timololia sisältävät yhdistelmävalmisteet,
ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Oftastad comp muodostuu kahdesta aineesta: latanoprostista ja timololimaalaattista. Ne alentavat kohonnutta silmänpainetta eri vaikutusmekanismien kautta, ja niiden yhteisvaikutus alentaa silmänpainetta enemmän kuin jos ne annetaan yksinään.

Latanoprosti, F2 -prostaglandiini-analogi, on selektiivinen FP-prostanoidireseptori-agonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta. Sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on siis uveosklooraalisen 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 fluoreseiniangiografialla määritettynä. Lyhytkestoinen latanoprostihoito ei ole aiheuttanut fluoreseiniivuotoa takakammioon tekomykiöpotilailla.

Timololi on beeta-1- ja beeta-2-adrenergisiä reseptoreita (ei-selektiivisesti) salpaava lääkeaine. Sillä ei ole merkittävää 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 merkittävästi veri-kammioneste-esteen läpäisevyyteen plasman proteiineille. Kaniineille annettu pitkäaikainen timololihoito ei vaikuttanut silmän alueelliseen verenvirtaukseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Annostitraustutkimuksissa latanoprosti/timololiyhdistelmä alensi keskimääräistä päivittäistä silmänpainetta merkittävästi enemmän kuin kerran vuorokaudessa monoterapioina annetut latanoprosti ja timololi. Kahdessa hyvin kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, jotka kestivät kuusi kuukautta, verrattiin Oftastad compin 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- yhdistelmä 3,1 mmHg, latanoprosti 2,0 mmHg ja timololi 0,6 mmHg (kahdesti vuorokaudessa). Latanoprosti/timololiyhdistelmän silmänpainetta alentava vaikutus säilyi näiden tutkimusten jälkeen tehdyssä 6 kuukauden avoimessa jatkotutkimuksessa.

Saatavilla 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.

Oftastad compin 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 Farmakokineetiikka

Latanoprosti

Latanoprosti on isopropyylesterin aihiolääke, joka on itsessään inaktiivinen, mutta muuttuu biologisesti aktiiviseksi, kun esteraasit hydrolysoivat sen sarveiskalvossa latanoprostihapoksi. Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi, ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisystä. Ihmisellä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että latanoprostimonoterapiassa 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 aktiiviteettia 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/timololilyhdistelmä

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteen 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
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumvetyfosfaattidodekahydraatti
Kloorivetyhappoliuos (pH:n säätämiseksi)
Natriumhydroksidiliuos (pH:n säätämiseksi)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Pullon avaamisen jälkeen: 28 päivää. Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Avattu pullo: Katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä LDPE-pullo, läpinäkyvä LDPE-tippakärki, valkoinen HDPE-kierrekorkki.

Pakkauskoot: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28265

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.06.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.1.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2019