

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 mOsmol/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 silmä lääkkeellä, 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 laiton 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/timololilyhdistelmää 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 silmlääkkeiden tavoin myös latanoprosti/timololilyhdistelmä 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 hypertyreoosin merkit.

Sarveiskalvon sairaudet

Beetasalpaajia sisältävät silmlääkkeet 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/timololihydistelemällä 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 samankeskeisesti 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 tekomykiöpotilaille 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), digitaalisglykosidit, parasympatomimeetit, guanetiidiini.

Te hostettua 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 silmätipa-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

Silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (velluksen) muutokset (piteneminen, paksuneminen, lisääntynyt pigmentaatio ja tuuhentuminen), 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, 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.

Yleisoreet 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
Pyörtyminen, 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, sydämentykytys, 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 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: timololia sisältävät yhdistelmävalmisteet,
ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Oftastad comp muodostuu kahdesta aineesta: latanoprostista ja timololima-leaatista. 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 uveoskleraalisesta 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 fluoreseiniivuloa 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

Annostitratutkimuksissa 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 annostelujankohdan suosittelemisessa on kuitenkin otettava riittävästi huomioon potilaan elämäntapa ja todennäköinen hoitomyöntyvyys.

Jos yhdistelmävalmisteen 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 läpäisyyssä. 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 metaboloitu 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 aktiiviteettiä 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

04.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oftastad comp 50 mikrog/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mikrog latanoprost och 6,8 mg timololmaleat som motsvarar timolol 5 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml lösning innehåller 200 mikrogram bensalkoniumklorid.

1 ml lösning innehåller 6,31 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Lösningen är klar och färglös, praktiskt taget fritt från partiklar.

pH 5,5 till 6,5; osmolaliteten är 270 till 330 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avsett för sänkning av det intraokulära trycket hos patienter med öppenvinkelglaukom och okulär hypertension, vilka inte svarar tillräckligt på topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering åt vuxna (inklusive äldre patienter):

Rekommenderad behandling är en droppe dagligen i det sjuka ögat.

Om ett doseringstillfälle hoppats över skall behandlingen fortsätta nästa dag enligt det normala schemat. Dosering bör ej överstiga en droppe dagligen i det sjuka ögat.

Administreringsätt:

Kontaktlinser ska avlägnas före administrering av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter (se avsnitt 4.4).

Om mer än ett ögonpreparat används bör preparaten ges med minst 5 minuters mellanrum.

Nasolakrimal ocklusion genom att trycka på ögonvrån, eller att ha slutna ögonlock under 2 minuter, reducerar det systemiska upptaget. Detta kan resultera i en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökning av den lokala effekten.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Kombination med latanoprost och timolol är kontraindicerat för patienter med:

- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinusknuta syndromet, sinoatriellt block; atrioventrikulärt block (grad II eller III) som inte kontrolleras med en pacemaker. Symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

Liksom för andra ögondroppar absorberas kombinationspreparat med latanoprost och timolol systemiskt.

Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära och pulmonella biverkningar och andra biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen för systemiska biverkningar vid topikal administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administration. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Innan behandling med betablockerare till patienter med hjärt-kärlsjukdomar (som kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina eller hjärtsvikt) och hypotoni påbörjas bör en noggrann bedömning göras och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör följas noggrant avseende tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Betablockerare bör endast användas med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block grad I med anledning av dess negativa effekt på överledningstiden.

Symtom från hjärtat och enstaka dödsfall i samband med hjärtsvikt har rapporterats efter administrering av timolol.

Blodkär

Patienter med allvarliga cirkulatoriska störningar/sjukdomar (t.ex. allvarlig form av Raynauds sjukdom eller Raynauds fenomen) bör behandlas med försiktighet.

Andningsvägar

Luftvägsreaktioner, inkluderande dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av ögondroppar innehållande betablockerare. Oftastad comp ögondroppar bör administreras med försiktighet till patienter med mild eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med labil diabetes eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Korneal sjukdom

Ögondroppar innehållande betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Andra betablockerande medel

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som står på ett systemiskt betablockerande medel. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot en rad olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats i samband med behandling med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol, acetazolamid).

Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av β -agonister t.ex. adrenalin kan blockeras av ögondroppar som innehåller betablockerare. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med timolol.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Timolol kan interagera med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

Samtidig användning av två betablockerare eller samtidig användning av två prostaglandiner rekommenderas inte.

Förändring av irispigmentering

Latanoprost kan gradvis förändra ögats färg genom en ökning av det bruna pigmentet i iris. I likhet med erfarenheten från behandling med latanoprost ögondroppar observerades en ökad irispigmentering hos 16-20 % av de patienter som behandlades med kombinationspreparat med latanoprost och timolol upp till 1 år (baserat på fotografier). Denna effekt har framför allt observerats hos patienter med melerade ögon, dvs grön-brun, gul-brun, eller blå/grå-brun. Färgförändringen beror på ökat melaninnehåll i irisstromats melanocyter. Vanligtvis utbreder sig det bruna pigmentet runt pupillen koncentriskt mot periferin; hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Hos patienter med homogent blå, grå, gröna eller bruna ögon har färgförändringen noterats endast i ett fåtal fall under två års behandling med latanoprost i kliniska prövningar.

Färgförändringen uppträder långsamt och upptäcks först efter månader eller år. Den har inte haft samband med andra symptom eller patologiska förändringar.

Efter avbruten behandling har ingen ytterligare förändring skett, men den förändrade irisfärgen kan vara bestående.

Irisnaevi och fräknar påverkas ej av behandlingen.

Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren i övrigt har inte noterats, men behandlade patienter bör undersökas regelbundet. Beroende på den kliniska situationen kan behandlingen avbrytas om ökad irispigmentering uppträder.

Innan behandling påbörjas skall patienten informeras om möjligheten att irisfärgen förändras. Behandling av personer med ensidigt glaukom kan resultera i permanent heterokromia iridis.

Det finns ingen erfarenhet av behandling med latanoprost vid inflammatoriskt, neovaskulärt eller kronisk trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom vid pseudofaki eller pigmentglaukom.

Latanoprost har ingen eller obetydlig effekt på pupillen, men det saknas erfarenhet från behandling av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Tills ytterligare erfarenheter har erhållits rekommenderas att behandling av ovanstående tillstånd med kombinationspreparat med latanoprost och timolol sker först efter noggrant övervägande.

Latanoprost ska användas med försiktighet till patienter med herpetisk keratit i anamnesen och bör undvikas vid fall av aktiv keratit orsakad av *Herpes simplex* och till patienter som har haft återkommande herpetisk keratit i samband med prostaglandinanaloger.

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem (CME), har rapporterats under behandling med latanoprost. Dessa fall har vanligen berört patienter med afaki eller pseudofaki med rupturerad bakre linskapsel, eller andra kända riskfaktorer för makulaödem. Kombinationspreparat med latanoprost och timolol bör ges först efter noggrant övervägande till dessa patienter.

Kontaktlinser

Oftastad comp innehåller bensalkoniumklorid, som är ett vanligt konserveringsmedel i ögonläkemedel. Bensalkoniumklorid har rapporterats kunna orsaka punktat keratopati och/eller toxisk ulcerativ keratopati. Bensalkoniumklorid kan orsaka ögonirritation, och missfärga mjuka kontaktlinserna. Patienter med torra ögon eller med skadad hornhinna ska monitoreras noggrant vid frekvent eller förlängd användning av läkemedlet.

Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser. Patienterna ska ta ut alla kontaktlinser innan de använder Oftastad comp -läkemedlet och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen (se avsnitt 4.2).

Fosfat

Detta läkemedel innehåller 6,31 mg fosfat per 1 ml. Inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med kombinationspreparat med latanoprost och timolol.

Paradoxal höjning i intraokulärt tryck har rapporterats vid samtidig användning av två prostaglandin analoger för ögonbruk. Användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas därför inte.

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotension och/eller påtaglig bradykardi när ögondroppar innehållande betablockerare ges tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betablockerare, antiarytmimedel (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika och guanetidin.

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t ex minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när Oftastad comp ges till patienter som står på ett oralt betaadrenergt blockerande medel. Användning av två eller fler topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen när ögondroppar innehållande betablockerare har givits tillsammans med adrenalin.

Den hypertensiva reaktionen vid plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas vid intag av betablockerare.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av läkemedel mot diabetes. Betablockerare kan maskera tecknen och symptomen på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Latanoprost

Det finns inga adekvata data från användning av latanoprost på gravida kvinnor. Djurstudier har visat

reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Timolol

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med timolol saknas. Timolol ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör noga övervakas under dess första dagar i livet om kombinationspreparat med latanoprost och timolol ges under graviditeten och fram till förlossningen.

Följaktligen bör inte Oftastad comp användas under graviditet (se avsnitt 5.3).

Amning

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjolk så låg att inga kliniska symtom på betablockad kan uppkomma hos barnet. För att minska systemiskt upptag, se avsnitt 4.2.

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över i modersmjölken.

Därför Oftastad comp bör inte användas av ammande mödrar.

Fertilitet

Varken latanoprost eller timolol har visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Användning av ögondroppar kan tillfälligt ge upphov till dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

För latanoprost hänför sig majoriteten av biverkningarna till det okulära systemet. Data från förlängnings-fasen i kombinationspreparat med latanoprost och timolol pivotala studier, visade att 16-20 % av patienterna utvecklade irispigmentering som kan bli permanent. I en öppen 5 års säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4). Andra okulära biverkningar är generellt övergående och uppstår vid dosadministrering. För timolol är de allvarligaste biverkningarna systemiska av sin natur och inkluderar bradykardi, arytmier, kronisk hjärtinsufficiens, bronkospasm och allergiska reaktioner.

Liksom för andra ögondroppar absorberas timolol till systemcirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som liknar de som kan ses för systemiska betablockerare. Incidensen för systembiverkningar efter topikal administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administrering. De uppräknade biverkningarna inkluderar reaktioner som observerats inom klassen oftalmologiska betablockerare.

Behandlingsrelaterade biverkningar förekommande i kliniska studier med kombinationspreparat med latanoprost och timolol listas nedan.

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens:
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Huvudvärk.

Ögon

Mycket vanliga: Hyperpigmentering av iris.

Vanliga: Ögonirritation (inklusive sveda, brännande känsla, klåda, främmande kroppskänsla), ögonsmärta.

Mindre vanliga: Hyperemi i ögat, konjunktivit, dimsyn, ökad lacrimation, blefarit, korneala störningar.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag, klåda.

Ytterligare biverkningar har rapporterats i samband med användning av de individuella komponenterna i Oftastad comp ögondroppar antingen i kliniska studier, spontanrapporter eller i tillgänglig litteratur.

Förlatanoprost är dessa:

Infektioner och infestationer

Herpetisk keratit.

Centrala och perifera nervsystemet.

Yrsel.

Ögon

Ögonfrans- och vellushårförändringar (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar), punktat erosion i epitelet, periorbitalt ödem, irit/uveit, makulaödem (patienter med afaki; patienter med pseudofaki med rupturerad bakre linskapsel; patienter med kända riskfaktorer för makulaödem), torra ögon, keratit, kornealt ödem och erosioner, trichiasis ibland resulterade i ögonirritation, iriscysta, fotofobi, förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran, pseudopemfigoid i bindhinnan⁺.

Hjärtat

Angina pectoris, instabil angina pectoris, hjärtklappning.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Astma, förvärrad astma, dyspné.

Hud och subkutan vävnad

Mörkfärgning av ögonlockshuden.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myalgi, artralgi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Bröstsmärtor.

⁺Kan eventuellt ha samband med konserveringsmedlet bensalkoniumklorid.

För timolol är dessa:

Immunsystemet

Systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokaliserade eller generaliserade utslag, pruritus, anafylaktisk reaktion.

Metabolism och nutrition

Hypoglykemi.

Psykiska störningar

Insomni, depression, mardrömmar, minnesförlust, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet

Synkope, cerebrovasculär händelse, cerebral ischemi, förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis, yrsel, parestesi och huvudvärk.

Ögon

Tecken och symtom på okulär irritation (t.ex. brännande, stickande, kliande känsla, tårflöde, röda ögon), blefarit, keratit, dimsyn, koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4), minskad korneal känslighet, torra ögon, korneala erosioner, ptos, diplopi.

Öron och balansorgan

Tinnitus.

Hjärtat

Bradykardi, bröstsmärta, arytm, ödem, hjärtklappning, kronisk hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, hjärtstopp, hjärtsvikt.

Blodkärl

Hypotoni, Raynauds fenomen, kalla händer och fötter.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), dyspné, hosta.

Magtarmkanalen

Dysgeusi, illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, buksmärta, kräkning.

Hud och subkutan vävnad

Alopeci, psoriasisutslag eller förvärrad psoriasis, hudutslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myalgi.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sexuell dysfunktion, minskad libido.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni/trötthet.

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga data finns att tillgå beträffande överdosering av latanoprost/timolol hos människa.

Symptom på systemisk överdosering av timolol är bradykardi, hypotension, bronkospasm och hjärtstillestånd. Om sådana symptom uppträder bör behandlingen vara symptomatisk och understödjande. Studier har visat att timolol ej är lätt dialyserbart.

Förutom okulär irritation och konjunktival hyperemi är inga okulära eller systemiska effekter kända vid lokal överdosering av latanoprost.

I händelse av oavsiktligt oralt intag kan följande information vara av värde:

Behandling: Om befogat ventrikeltömning. Symptomatisk behandling.

Latanoprost metaboliseras i stor utsträckning via första passage effekten genom levern. Latanoprost intravenös infusion av 3 mikrog/kg hos friska frivilliga gav inga symptom, men en dos på 5,5 - 10 mikrog/kg resulterade i illamående, buksmärter, yrsel, matthet, blodvallningar och svettningar. Dessa effekter var svaga till måttliga och avtog utan behandling inom 4 timmar efter avslutad infundering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska betablockerare – timolol, kombinationer.
ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Oftastad comp består av två komponenter: latanoprost och timololmaleat. Båda sänker ett förhöjt intraokulärt tryck (IOP) genom olika verkningsmekanismer. Den kombinerade effekten leder till förstärkt sänkning av IOP jämfört med respektive komponent var för sig.

Latanoprost, en analog till prostaglandin F₂, är en selektiv prostanoid FP-receptor-agonist, som sänker IOP genom att öka utflödet av kammarvatten. Huvudmekanismen utgörs av ökat uveoskleralt avflöde. Dessutom har en viss ökning av utflödeskapaciteten (en minskning av utflödesmotståndet trabekelverket) rapporterats hos människa. Latanoprost saknar effekt på kammarvatten-produktionen, på blod-kammarvattenbarriären och på den intraokulära blodcirkulationen. Kronisk latanoprostbehandling av apor som genomgått extrakapsulär linsextraktion påverkade inte de retinala blodkärlen vid fluoresceinangiografi. Vid korttidsbehandling av pseudofaka patienter har latanoprost inte orsakat fluoresceinläckage från retinala blodkärl.

Timolol är en beta₁- och beta₂-adrenerg (icke-selektiv) receptorblockerare som inte har någon signifikant sympatomimetisk, direkt myokardiedepressiv eller membranstabiliserande verkan. Timolol sänker IOP genom att minska bildningen av kammarvatten i det ciliära epitelet. Den exakta

verkningsmekanismen är inte helt känd, men sannolikt föreligger en hämning av den ökade syntesen av cykliskt AMP som orsakas av endogen beta-adrenerg stimulans. Timolol påverkar inte blodkammavattenbarriärens permeabilitet för plasmaproteiner i någon signifikant grad. Hos kaniner hade timolol ingen effekt på det regionala okulära blodflödet efter kronisk behandling.

Farmakodynamiska effekter

Kliniska effekter

I dositreringsstudier gav kombinationspreparat med latanoprost och timolol en signifikant större genomsnittlig sänkning av ögontrycket över dagen jämfört med latanoprost och timolol en gång dagligen som monoterapi. I två välkontrollerade, dubbelblinda kliniska sexmånadersstudier jämfördes den ögontryckssänkande effekten av Oftastad comp med latanoprost respektive timolol monoterapi på patienter med ett IOP på 25 mmHg eller högre. Efter en 2-4 veckors run-in period med timolol (genomsnittlig sänkning av IOP på 5 mmHg från inklusion), observerades ytterligare minskning av genomsnittliga ögontrycket över dagen på 3,1 mmHg, 2,0 mmHg och 0,6 mmHg efter 6 månaders behandling med latanoprost/timolol, latanoprost respektive timolol (två gånger dagligen). Den ögontryckssänkande effekten av kombinationspreparat med latanoprost och timolol kvarstod under en öppen förlängning av dessa studier under 6 månader.

Existerande data tyder på att den ögontryckssänkande effekten kan vara större med kvällsdosering än med morgondosering. När man överväger rekommendation av antingen morgon- eller kvällsdosering bör bedömningen av patientens livsstil och förmodad compliance göras.

Resultat från studier indikerar att behandling med latanoprost en gång dagligen kombinerat med timolol två gånger dagligen kan vara effektivt även i de fall där behandlingen med den fasta kombinationen har otillräcklig effekt.

Sänkningen av ögontrycket börjar inom en timme och maximal effekt erhålls inom sex till åtta timmar. Adekvat trycksänkande effekt av Oftastad comp kvarstår upp till 24 timmar vid upprepad dosering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Latanoprost

Latanoprost är en isopropylester prodrug som själv är inaktiv men som hydrolyseras av esteraser i hornhinnan till sin syraform och blir biologiskt aktiv. Prodrugen absorberas väl av kornea. Allt läkemedel som når kammarvattnet har hydrolyserats under den korneala passagen.

Humanstudier med topikal administrering av latanoprost tyder på att högsta koncentrationen i kammarvattnet ca 15-30 ng/ml uppträder efter ca 2 timmar. Efter topikal administrering till apa distribueras latanoprost framför allt i det främre segmentet, konjunktiva och ögonlocken.

Syraformen av latanoprost har en plasma-clearance på 0,40 l/h/kg och en liten distributionsvolym, 0,16 l/kg, vilket medför en kort halveringstid i plasma, 17 minuter. Efter topikal okulär administrering är den systemiska biotillgängligheten hos syraformen av latanoprost 45 %. Syraformen av latanoprost har en plasmaproteinbindning på 87 %.

Syraformen av latanoprost metaboliseras praktiskt taget inte alls i ögat. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. I djurstudier utövar huvudmetaboliterna 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetranorformerna ingen eller endast svag biologisk aktivitet, och utsöndring sker primärt via urinen.

Timolol

Den maximala koncentrationen av timolol i kammarvatten uppnås omkring 1 timme efter topikal administrering av ögondroppar. En del av dosen absorberas systemiskt. Maximal plasmakoncentration på 1 ng/ml uppnås 10 - 20 minuter efter topikal administrering av en ögondroppe till vardera ögat en

gång dagligen (300 mikrog/dag). Halveringstiden för timolol i plasma är omkring 6 timmar. Timolol metaboliseras i stor utsträckning i levern. Metaboliterna utsöndras tillsammans med oförändrat timolol via urinen.

Kombinationspreparat med latanoprost och timolol

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan latanoprost och timolol har observerats, även om en 2-faldig ökning av koncentrationen av syraformen av latanoprost i kammarvatten observerades 1-4 timmar efter administrering av kombinationspreparat jämfört med latanoprost i monoterapi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära och systemiska säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna är väl fastställd. Inga negativa okulära eller systemeffekter har observerats hos kanin som behandlats topikalt med den fasta kombinationen eller med samtidigt tillförsel av latanoprost och timolol ögondroppar. Studier gällande farmakologisk säkerhet, gentoxicitet och carcinogenicitet som gjorts på de båda komponenterna har inte indikerat några särskilda risker för människa. Latanoprost har ej funnits påverka sårhäkning av kornea hos kanin. Vid administrering av timolol mer än en gång dagligen hämmades dock denna process i kanin- och apöga.

Latanoprost har ej konstaterats påverka fertiliteten hos han- och honråtta och har ej heller visat teratogena effekter hos råtta och kanin. Ingen embryotoxicitet har observerats hos råtta efter intravenös administrering av doser upp till 250 mikrogram/kg/dag. Latanoprost orsakade dock embryofetal toxicitet i form en ökad incidens av sen resorption och abort, samt av minskad fostervikt hos kanin vid intravenösa doser på 5 mikrogram/kg/dag (ungefär 100 gånger den kliniska dosen) och högre. Timolol visade inga effekter på fertiliteten hos han- och honråtta eller teratogena effekter hos mus, råtta och kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Bensalkoniumklorid
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumvätefosfatdodekahydrat
Saltsyra (för justering av pH-värdet)
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro studier har visat att en utfällning sker när ögondroppar innehållande tiomersal blandas med latanoprost /timolol. Om sådana läkemedel används samtidigt med Oftastad comp bör ögondropparna ges med minst 5 minuters mellanrum.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Hållbarhet efter öppnande: 28 dagar. Förvaras vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
Öppnad flaska: se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig LDPE-flaska, genomskinlig LDPE-droppspet, HDPE-skruvlock.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28265

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.06.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 19.1.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.10.2021