

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Latanostad Comp 50 mÍkróg/ml + 5 mg/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 50 mÍkrógrömm af latanoprosti og 6,8 mg af timolol maleati, sem jafngildir 5 mg af timololi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af lausn inniheldur 200 mÍkrógrömm af bensalkónklóríði.

Hver ml af lausn inniheldur 6,31 mg af fosfötum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn.

Lausnin er tær, litlaus vökvi, án sjáanlegra agna.

Sýrustig (pH) 5,5-6,5; osmólástyrkur 270–330 mOsmol/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lækkun augnþrýstings (intraocular pressure (IOP)) hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) og of háan augnþrýsting, sem svara ekki nægilega vel meðferð með staðbundnum beta-blokkum eða prostaglandín hliðstæðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar fyrir fullorðna (þ.m.t. aldraðir)

Ráðlögð meðferð er einn augndropi í sjúkt auga/sjúk augu einu sinni á dag.

Ef skammtur gleymist skal halda meðferð áfram og nota næsta skammt eins og venjulega. Ekki skal nota stærri skammt en einn dropa á dag í sjúka augað/sjúku augun.

Lyfjagjöf

Fjarlægja skal augnlinsur áður en droparnir eru settir í augu og setja má augnlinsurnar aftur í augun eftir 15 mín. (sjá kafla 4.4).

Ef nota á fleiri en eitt lyf í augu skal setja lyfin í augun með a.m.k. 5 mín. millibili.

Hægt er að draga úr altæku frásogi með því að þrýsta samtímis á tárakirtil og nef (nasolacrimon occlusion) eða loka augunum í 2 mínútur. Þetta getur dregið úr altækum aukaverkunum og aukið staðbundna verkun.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota latanoprost/timolol hjá sjúklingum með:

- Auðreitni í öndunarvegi (reactive airway disease), þ.m.t. berkjuastmi, saga um berkjuastma eða veruleg, langvinn lungnateppa.
- Skútahægslátt, heilkenni sjúks sínushnútar, leiðslurof í gáttum, annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof sem ekki er stjórnað með gangráði, greinilega hjartabilun eða hjartalost.
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Altæk (systemic) áhrif

Eins og við á um önnur lyf sem notuð eru staðbundið í auga, frásogast latanoprost/timolol altækt. Vegna beta-adrenvirka innihaldsefnisins, timolols, geta komið fram samskonar aukaverkanir á hjarta, æðakerfi, lungu og aðrar aukaverkanir sem sjást þegar altækir beta-adrenvirkir blokkar eru notaðir. Eftir staðbundna gjöf í augu er tíðni altækra aukaverkana lægri en við altæka gjöf. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um hvernig draga má úr altæku frásogi.

Hjarta

Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. kransæðasjúkdóm, Prinzmetal hjartaöng og hjartabilun) og lágþrýsting skal meta meðferð með beta-blokkum vandlega og íhuga skal meðferð með öðrum lyfjum. Fylgjast skal með sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma m.t.t. einkenna um versnandi sjúkdómsástand og aukaverkana.

Vegna neikvæðra áhrifa beta-blokka á leiðnitíma skal gæta varúðar þegar þeir eru gefnir sjúklingum með fyrstu gráðu leiðslurof.

Eftir gjöf timolols hefur verið tilkynnt um aukaverkanir á hjarta og örsjaldan um dauðsföll tengd hjartabilun.

Æðar

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með verulegar blóðrásartruflanir/-kvilla í útlimum (þ.e. alvarleg tilfelli af Raynauds sjúkdómi eða Raynauds heilkenni).

Öndunarfæri

Tilkynnt hefur verið um áhrif á öndunarfæri, þ.m.t. dauðsföll vegna berkjukrampa hjá sjúklingum með astma, í tengslum við notkun nokkurra beta-blokka á augnlyfjaformi.

Gæta skal varúðar þegar latanoprost/timolol er notað hjá sjúklingum með væga/miðlungi mikla langvinna lungnateppu (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) og þá aðeins ef mögulegur ávinningur er meiri en möguleg áhætta.

Blóðsykurslækkun/sykursýki

Gæta skal varúðar við gjöf beta-blokka hjá sjúklingum sem hætt er við sjálfsprottinni blóðsykurslækkun og hjá sjúklingum með óstöðuga sykursýki, þar sem beta-blokkar geta dulið teikn og einkenni bráðrar blóðsykurslækkunar.

Beta-blokkar geta einnig dulið teikn um ofstarfsemi skjaldkirtils (hyperthyroidism).

Glærukvillar

Augnlyf sem innihalda beta-blokka geta valdið þurrki í augum. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með glærukvilla.

Aðrir beta-blokkar

Áhrif á augnþrýsting eða þekkt áhrif altækrar beta-blokkunar geta aukist þegar timolol er gefið sjúklingum sem þegar eru að nota beta-blokka með altæka verkun. Fylgjast skal náið með viðbrögðum þessara sjúklinga. Samhliða notkun tveggja beta-adrenvirkra blokka í augu er ekki ráðlögð (sjá

kafla 4.5).

Bráðafnæmisviðbrögð

Hugsanlegt er að sjúklingar með sögu um bráðafnæmishneigð (atopy), eða sögu um alvarleg bráðafnæmisviðbrögð við ýmsum ofnæmisvökum, sýni aukin viðbrögð við endurtekið áreiti slíkra ofnæmisvaka og svari ekki þeim skömmtum adrenalíns sem venjulega eru notaðir til meðferðar við bráðafnæmi á meðan þeir eru á meðferð með beta-blokkum.

Æðulos (choroidal detachment)

Tilkynnt hefur verið um æðulos við gjöf lyfja sem draga úr vökvamyndun (t.d. timolol, acetazolamid) eftir aðgerð á síuvef.

Svæfing

Augnlyf sem innihalda beta-blokka geta hamlað altæka verkun beta-örva, t.d. adrenalíns. Ef sjúklingurinn er á meðferð með timololi skal upplýsa svæfingalækninn.

Samhliða meðferð

Timolol getur milliverkað við önnur lyf, sjá kafla 4.5.

Notkun tveggja beta-blokka til staðbundinnar notkunar eða tveggja prostaglandína til staðbundinnar notkunar er ekki ráðlögð.

Áhrif á augu

Latanoprost getur smám saman breytt augnlit með því að auka magn brúns litarefnis í lithimnu. Líkt og við notkun latanoprost augndropa sást aukning litarefnis í lithimnu hjá 16-20% allra sjúklinga sem fengu meðferð með latanoprosti/timololi í allt að eitt ár (byggt á ljósmyndum). Þessi áhrif hafa aðallega sést hjá sjúklingum með blandaðan lit í lithimnu, þ.e. græn-brúnan, gul-brúnan eða bláan/grá-brúnan og verða vegna aukins magns melaníns í sortufrumum í uppistöðu lithimnunnar (stromal melanocytes of the iris). Brúna litabreytingin umhverfis ljósopið dreifist venjulega jafnt að jöðrum meðhöndlaða augans, en öll lithimnan eða hluti hennar getur orðið brúnleitari. Hjá sjúklingum með einsleit blá, grá, græn eða brún augu hafa þessar breytingar aðeins mjög sjaldan sést á meðan á tveggja ára meðferð í klínískum rannsóknum á latanoprosti stóð.

Breyting á lit lithimnu gerist hægt og sést jafnvel ekki fyrr en eftir nokkra mánuði eða ár og hún hefur ekki verið tengd neinum einkennum eða meinafræðilegum breytingum.

Eftir að meðferð er hætt hefur ekki sést frekari aukning á brúnum lit í lithimnu en sú litabreyting sem orðin er getur verið varanleg.

Hvorki fæðingarblettir né freknur í lithimnu hafa orðið fyrir áhrifum af meðferðinni.

Ekki hefur sést uppsöfnun litarefnis í bjálkaneti (trabecular meshwork) eða annars staðar í forhólfi augans, en skoða skal sjúklinga reglulega og stöðva má meðferð, með hliðsjón af klínísku ástandi, ef uppsöfnun litarefnis í lithimnu eykst.

Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinga um möguleikann á breytingu á augnlit. Meðferð á öðru auga eingöngu getur valdið því að lithimnur augna verði varanlega mislitar.

Engin skjalfest reynsla er af notkun latanoprosts við bólgugláku, nýæðamyndunargláku eða langvarandi þrönghornsgláku, við gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) hjá sjúklingum með gerviaugastein og við litgláku (pigmentary glaucoma).

Latanoprost hefur enga eða litla verkun á ljósopið, en engin skjalfest reynsla er af notkun við bráðri þrönghornsgláku. Því er ráðlagt að gæta varúðar við notkun latanoprosts/timolols í slíkum tilvikum þar til frekari reynsla liggur fyrir.

Gæta skal varúðar við notkun latanoprosts hjá sjúklingum með sögu um glæruáblástur (herpetic keratitis) og forðast skal notkun ef um er að ræða virkan glæruáblástur af völdum herpes simplex veiru (herpes simplex keratitis) og hjá sjúklingum með sögu um endurtekinn glæruáblástur sem sérstaklega tengist prostaglandín hliðstæðum.

Tilkynnt hefur verið um blettabjúg, þ.m.t. blöðrublettabjúg (cystoid macular oedema) á meðan á meðferð með latanoprosti stóð. Þessar tilkynningar hafa aðallega varðað sjúklinga sem ekki eru með augastein (aphakic), sjúklinga með gerviaugastein (pseudophakic) og rífið baklægt augasteinshýði (torn posterior lens capsules) eða sjúklinga með þekkta áhættuþætti á að fá blettabjúg. Gæta skal varúðar við notkun latanoprosts/timolols hjá þessum sjúklingum.

Notkun augnlinsa

Latanoprost Comp inniheldur bensalkónklóríð, sem er algengt rotvarnarefni í augnlyfjum. Tilkynnt hefur verið um að bensalkónklóríð hafi valdið blettaglærurvilla (punctate keratopathy) og/eða eitrunarglærurvilla með sárum (toxic ulcerative keratopathy), það getur valdið ertingu í auga og þekkt er að það getur breytt lit mjúkra augnlinsa. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum þegar um er að ræða tíða eða langvarandi notkun Latanostad Comp hjá sjúklingum með augnþurrk, eða í þeim tilvikum þegar hornhimnunni getur stafað hætta af. Bensalkónklóríð getur sogast inn í mjúkar augnlinsur og því skal fjarlægja þær áður en Latanostad Comp er sett í augun en setja má þær í aftur 15 mínútum eftir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Fosföt

Lyfið inniheldur 6,31 mg af fosfötum í hverjum ml. Hornhimnukölkun getur komið fram hjá sjúklingum með verulegar hornhimnuskemmdir.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum lyfja við latanoprost/timolol.

Tilkynnt hefur verið um hækkun á augnþrýstingi, öfugt við ætluð áhrif, eftir samhliða gjöf tveggja prostaglandín hliðstæðna í augu. Því er ekki ráðlagt að nota tvö eða fleiri prostaglandín, prostaglandín hliðstæður eða prostaglandín afleiður samhliða.

Samleggjandi verkun sem getur leitt til lághrýstings og/eða greinilegs hægsláttar er hugsanleg þegar augndropar sem eru beta-blokkar eru notaðir samhliða kalsíumgangalokum til inntöku, beta-adrenvirkum blokkum, lyfjum við hjartsláttaróreglu (þ.m.t. amiodaron), digitalisglýkósíðum, kólinvirkum lyfjum eða guanethidini.

Tilkynnt hefur verið um aukin altæk áhrif beta-blokka (t.d. hægslátt, þunglyndi) við samhliða meðferð með CYP2D6 hemlum (t.d. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timololi.

Verkun á augnþrýsting eða þekkt verkun altækrar beta-blokkunar getur aukist þegar latanoprost/timolol er gefið sjúklingum sem þegar eru á meðferð með beta-adrenvirkum blokkum til inntöku, og ekki er ráðlagt að nota tvo eða fleiri staðbundna beta-blokka samhliða.

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um ljósopsstækkun vegna samhliða notkunar beta-blokka í augnlyfjum og adrenalins (epinephrins).

Háþrýstingsviðbragð sem verður þegar notkun clonidins er hætt snögglega getur aukist þegar beta-blokkar eru notaðir.

Beta-blokkar geta aukið blóðsykurslækkandi verkun sykursýkislyfja. Beta-blokkar geta dulið teikn og einkenni blóðsykurslækkunar (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Latanoprost:

Ekki eru fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar um notkun latanoprosts á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Timolol:

Ekki eru fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar um notkun timolols á meðgöngu. Ekki skal nota timolol á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um hvernig draga má úr altæku frásogi.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa ekki leitt í ljós vanskapandi áhrif, en hættu á vaxtarskerðingu í legi hefur sést þegar beta-blokkar eru gefnir til inntöku. Að auki hafa sést teikn og einkenni beta-blokkunar (t.d. hægsláttur, lágþrýstingur, andnað og blóðsykurslækkun) hjá nýburum ef beta-blokkar hafa verið notaðir fram að fæðingu. Ef Latanostad Comp er notað fram að fæðingu skal fylgjast náið með nýburanum fyrstu dagana eftir fæðingu.

Þar af leiðandi, ekki ætti að nota Latanostad Comp á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Beta-blokkar skiljast út í brjóstamjólk. Við lækningalega skammta af timololi í augndropum er þó ekki líklegt að það magn sem berst í brjóstamjólk sé nægilegt til að valda klínískum einkennum beta-blokkunar hjá ungbörnum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um hvernig draga má úr altæku frásogi.

Latanoprost og umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólk.

Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota Latanostad Comp .

Frjósemi

Í dýrarrannsóknum hafa hvorki latanoprost né timolol reynst hafa áhrif á frjósemi karldýra og kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Notkun augndropa getur valdið tímabundinni þokusjón. Sjúklingur skal hvorki aka né stjórna vélum fyrr en það ástand er liðið hjá.

4.8 Aukaverkanir

Flestar aukaverkanir af völdum latanoprosts tengjast augum. Upplýsingar úr framhaldsfasa lykilrannsóknar á latanoprosti/timololi leiddu í ljós aukningu á litarefni í lithimnu, sem getur verið varanleg, hjá 16-20% sjúklinga. Í opinni 5 ára rannsókn á öryggi latanoprosts sást aukning á litarefni í lithimnu hjá 33% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Aðrar aukaverkanir í augum voru almennt tímabundnar og komu yfirleitt fram þegar verið var að gefa lyfið í augu. Alvarlegustu aukaverkanirnar af völdum timolols voru altækar aukaverkanir, þ.m.t. hægsláttur, takttruflanir, hjartabilun með blóðfyllu (congestive heart failure), berkjukrampi og ofnæmisviðbrögð.

Eins og við á um önnur staðbundin lyf í augu, frásogast timolol í blóðrásina. Þetta getur valdið svipuðum aukaverkunum og sjást við notkun altækra beta-blokka. Tíðni altækra aukaverkana eftir staðbundna gjöf í augu er lægri en eftir altæka gjöf. Aukaverkanir sem taldar eru upp til viðbótar eru m.a. aukaverkanir sem sést hafa með beta-blokkum sem notaðir eru í augu.

Meðferðartengdar aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum með latanoprosti og timololi eru taldar upp hér á eftir.

Aukaverkanirnar eru flokkaðir eftir tíðni á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$)

algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)

sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)

mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)

koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Taugakerfi

Sjaldgæfar:

Höfuðverkur.

Augu

Mjög algengar:

Aukning á litarefni í lithimnu.

Algengar:

Erting í auga (þ.m.t. stingir, sviði, kláði, tilfinning um aðskotahlut), augnverkur.

Sjaldgæfar:

Blóðsókni í auga, tárubólga, þokusýn, aukin táramyndun, hvarmaþroti, glærurvillar.

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar:

Húðútbrot, kláði.

Til viðbótar hefur verið tilkynnt um aukaverkanir þegar virku efnið í Latanostad Comp hafa verið notuð ein sér, ýmist í klínískum rannsóknum, með aukaverkanatilkynningum eða í birtum vísindagreinum.

Fyrir latanoprost eru þetta:

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra

Glæruáblástur.

Taugakerfi

Sundl.

Augu

Breyting á augnhárum og fingerðum (vellus) hárum á augnlokum (aukin lengd, þykkt, litur og fjöldi augnhára), blettaglærubólga (punctate keratitis), bjúgur umhverfis augntóftir, lithimnubólga/æðahjúpsbólga, blettabjúgur (hjá sjúklingum sem ekki eru með augastein, sjúklingum með gerviaugastein og rífið baklægt augasteinshýði eða sjúklingum með þekkta áhættuþætti á að fá blettabjúg), augnþurrkur, glærubólga, bjúgur og fleiður á glæru, innhverfing augnhára sem einstaka sinnum getur valdið ertingu í auga, blaðra á lithimnu, ljósfælni, breyting á augntóft og augnloki sem leiða til dýpkunar augnloksskoru (eyelid sulcus). Sýndarhlaup (pseudopemphigoid) í tárú*.

Hjarta

Hjartaöng, hvíkul hjartaöng, hjartsláttarónot.

Öndunarferi, brjósthól og miðmæti

Astmi, versnun astma, mæði.

Húð og undirhúð

Dökkun húðar á augnlokum.

Stoðkerfi og bandvefur

Liðverkir, vöðvaverkir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Brjóstverkur.

*Gæti tengst rotvarnarefninu bensalkónklóríði.

Fyrir timolol eru þetta:

Ónæmiskerfi

Altæk ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmisbjúgur, ofsakláði, staðbundin og útbreidd útbrot, kláði, bráðaofnæmisviðbrögð.

Efnaskipti og næring

Blóðsykurslækkun.

Geðræn vandamál

Svefnleysi, þunglyndi, martraðir, minnistap, ofskynjanir.

Taugakerfi

Yfirlið, heilablóðfall, blóðþurrðarkast í heila, aukin teikn og einkenni um vöðvaslensfár, sundl, náladofi og höfuðverkur.

Augu

Teikn og einkenni um augnertingu (t.d. sviði, stingir, kláði, táramyndun, roði), hvarmabólga, þokusýn og æðulos eftir síunaraðgerð (sjá kafla 4.4), minnkað næmi glæru, augnþurrkur, fleiður á glæru, lokbrá (ptosis), tvísýni.

Eyru og vöfundarhús

Eyrnasuð.

Hjarta

Hægsláttur, brjóstverkur, hjartsláttarónot, búgur, taktruflanir, hjartabilun með blóðfyllu, gáttasleglarof, hjartastopp, hjartabilun.

Æðar

Lágþrýstingur, Raynauds heilkenni, hand- og fót kuldi.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Berkjukrampi (einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi berkjukrampasjúkdóm), mæði, hósti.

Meltingarfæri

Bragðskynstruflun, ógleði, meltingarónot, niðurgangur, munnþurrkur, kviðverkur, uppköst.

Húð og undirhúð

Hárlos, psoriasislík útbrot eða versnun á psoriasis, húðútbrot.

Stoðkerfi og bandvefur

Vöðvaverkir.

Æxlunarfæri og brjóst

Kynlífsvandamál, minnkuð kynhvöt.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Þróttleysi/þreyta.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um kölkun í hornhimnu í tengslum við notkun augndropa sem innihalda fosfat, hjá sumum sjúklingum með verulegar hornhimmuskemmdir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um ofskömmtun með latanoprosti/timololi hjá mönnum.

Einkenni altækrar ofskömmtunar með timololi eru: hægsláttur, lágþrýstingur, berkjukrampar og hjartastopp. Komi þessi einkenni fram skal veita meðferð eftir einkennum ásamt stuðningsmeðferð. Rannsóknir hafa sýnt að timolol er ekki auðveldlega fjarlægt með skilun.

Fyrir utan augnertingu og blóðsókn í tárú eru engar aðrar aukaverkanir frá augum eða altækrar aukaverkanir þekktar af völdum ofskömmtunar með latanoprosti.

Ef latanoprost er tekið inn fyrir slysn geta eftirfarandi upplýsingar verið gagnlegar:

Meðferð: Magaskolun ef þörf krefur. Meðferð eftir einkennum.

Latanoprost er mikið umbrotið við fyrstu umferð um lifur. Innrennsli, 3 míkrogrömm/kg í bláæð, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli engum einkennum, en skammtur sem var 5,5-10 míkrogrömm/kg olli ógleði, kviðverk, sundli, þreytu, hitaköstum og aukinni svitamyndun. Þessar aukaverkanir voru vægar til miðlungi miklar og gengu til baka án meðhöndlunar, innan 4 klst. frá því innrennsli var hætt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beta-blokkar til notkunar í augu, timolol í blöndum, ATC-flokkur: S01E D51

Verkunarháttur

Latanostad Comp 50 míkrogr/ml + 5 mg/ml augndropar, lausn samanstendur af tveimur virkum efnum: latanoprosti og timolol maleati. Þessi tvö virku efni draga úr auknum augnþrýstingi með ólíkum verkunarhætti og samanlögð verkun leiðir til minnkunar á augnþrýstingi, umfram það sem gerist þegar efnin eru gefin hvort fyrir sig.

Latanoprost, prostaglandín- $F_{2\alpha}$ hliðstæða, er sértækur prostanóíð FP viðtakaörvi, sem lækkar augnþrýsting með því að auka útflæði augnvökva. Aðal verkunarhátturinn er aukið útflæði úr forhólfi augans (uveoscleral outflow). Að auki hefur verið tilkynnt um einhverja aukningu á útflæði (minnkað viðnám við útflæði í bjálka (trabecular)) hjá mönnum. Latanoprost hefur enga marktæka verkun á myndun augnvökva, á blóð-augnvökvaþröskuldinn eða á blóðflæði innan auga. Langtíma meðferð með latanoprosti í augu apa, sem gengist höfðu undir linsuútdrátt (extracapsular lens extraction), hafði ekki áhrif á æðar í sjónu, byggt á skoðun með flúrskímandi æðamyndatöku (fluroscein angiography). Við skammtíma meðferð hefur latanoprost ekki valdið flúrskímandi leka í afturhólfi í augum manna með gerviaugastein.

Timolol er beta-1 og beta-2 (ósértækur) adrenvirkur blokki, sem hefur engin marktæk eigin adrenhermandi, bein bælandi áhrif á hjartavöðva eða stöðugleikaaukandi áhrif. Timolol lækkar augnþrýsting með því að draga úr myndun augnvökva í brárþekju (ciliary epithelium). Nákvæmur verkunarháttur er ekki alveg þekktur en líklega er um að ræða hömlun á aukinni nýmyndun cAMP af völdum innrænnar beta-adrenvirkar örvunar. Timolol hefur ekki reynst hafa marktæk áhrif á gegndræpi blóð-augnvökvaþröskuldsins fyrir plasmapróteinum. Timolol hafði ekki áhrif á svæðisbundið blóðflæði í augum hjá kaninum eftir langtíma meðferð.

Lyfhrif

Klínísk verkun

Í rannsóknum á skammtastærðum, framkallaði latanoprost/timolol meiri minnkun á meðal augnþrýstingi yfir daginn (diurnal) samanborið við þegar latanoprost og timolol voru gefin einu sinni á dag hvort um sig. Í tveimur stýrðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í sex mánuði var augnþrýstingslækkandi verkun latanoprosts/timolols borin saman við einlyfjameðferð með latanoprosti eða timololi, hjá sjúklingum með augnþrýsting sem var að lágmarki 25 mmHg eða meiri. Að lokinni 2-4 vikna

formeðferð með timololi (augnþrýstingur lækkaði að meðaltali um 5 mmHg frá því sem hann var í upphafi) sást viðbótarlækkun á meðal augnþrýstingi yfir daginn og eftir 6 mánaða meðferð var lækkunin 3,1 mmHg fyrir latanoprost/timolol, 2,0 mmHg fyrir latanoprost og 0,6 mmHg fyrir timolol (tvisvar á dag). Augnþrýstingslækkandi verkun latanoprosts/timolols hélst í 6 mánaða opinni framlengingu á þessum rannsóknum.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til þess að augnþrýstingslækkandi verkun verði meiri ef skömmmt er að kvöldi en að morgni. Hins vegar þarf að taka tillit til lífstíls sjúklingsins og mögulegrar meðferðarhaldni þegar ráðlagt er hvort nota skuli lyfið að morgni eða að kvöldi.

Hafa skal í huga að ef föst samsetning gefur ófullnægjandi verkun, þá benda niðurstöður klínískra rannsókna til þess að notkun timolols eins sér tvisvar á dag og latanoprosts eins sér einu sinni á dag geti samt sem áður verið árangursrík.

Verkun latanoprosts/timolols hefst innan 1 klst. og hámarksverkun næst innan 6 til 8 klst. Eftir endurtekna skammta helst fullnægjandi augnþrýstingslækkandi verkun í allt að 24 klst. eftir lyfjagjöf.

5.2 Lyfjahvörf

Latanoprost

Latanoprost er isóprópýlester forlyf, sem er í sjálfu sér óvirkt en eftir vatnsrof í latanoprostsýru, fyrir tilstilli esterasa í glæru, verður það líffræðilega virkt. Forlyfið frásogast vel í gegnum glæruna og allt lyfið sem berst í augnvökva er vatnsrofið þegar það fer í gegnum glæruna. Rannsóknir á mönnum benda til þess að hámarksþéttni í augnvökva, u.þ.b. 15-30 ng/ml, náist um 2 klst. eftir gjöf latanoprosts eins og sér í auga. Eftir gjöf í auga hjá öpum dreifist latanoprost fyrst og fremst í forhólf augans, táru og augnlok.

Úthreinsun latanoprostsýru úr plasma er 0,40 l/klst./kg og dreifingarrúmmál hennar er lítið, 0,16 l/kg, sem leiðir til þess að helmingunartími í plasma er stuttur, 17 mín. Eftir gjöf í auga er altækt aðgengi latanoprostsýrunnar 45%. Latanoprostsýran er 87% bundin plasmapróteinum.

Latanoprostsýran er nánast ekkert umbrotin í auganu. Aðalumbrotið verður í lifur. Aðalumbrotsefnin, 1,2-dinor og 1,2,3,4-tetranor umbrotsefnin, hafa enga eða mjög litla virkni í dýrarannsóknum og eru aðallega skilin út í þvagi

Timolol

Hámarksþéttni timolols í augnvökva næst um það bil 1 klst. eftir að lyfið er gefið í auga. Hluti skammtsins frásogast altækt og hámarksþéttni í plasma, 1 ng/ml, næst 10-20 mín. eftir gjöf eins augndropa í hvort auga einu sinni á dag (300 míkrogrömm/dag). Helmingunartími timolols í plasma er u.þ.b. 6 klst. Timolol er mikið umbrotið í lifur. Umbrotsefnin eru skilin út í þvag ásamt svolitlu af óbreyttu timololi.

Latanoprost/Timolol

Ekki sáust neinar lyfjahvarfamilliverkanir milli latanoprosts og timolols, jafnvel þó þéttni latanoprostsýru í augnvökva væri um tvöfalt meiri 1-4 klst. eftir gjöf latanoprosts/timolols, samanborið við einlyfjameðferð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Upplýsingar um öryggi beggja virku innihaldsefnanna eru vel þekktar hvað varðar verkun á augu og altæka verkun. Engar aukaverkanir á augu eða altækar aukaverkanir sáust hjá kaninum sem meðhöndlaðar voru með föstu samsetningunni eða með latanoprost augndropum, lausn og timolol augndropum, lausn sem gefnir voru samhliða. Rannsóknir sem gerðar voru með hvoru efninu fyrir sig leiddu ekki í ljós neina sérstaka hættu fyrir menn hvað varðar lyfjafræðilegt öryggi, eiturverkanir á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrif. Hjá kaninum hafði latanoprost ekki áhrif á gróanda sára í glæru, á meðan timolol hafði hamlandi áhrif á ferlið í augum kanína og apa, þegar það var gefið oftar en einu sinni á dag.

Ekki hefur verið sýnt fram á að latanoprost hafi áhrif á frjósemi hjá karlkyns- og kvenkyns rottum og ekki hefur verið sýnt fram vansköpunarvaldandi eiginleika hjá rottum og kaninum. Engar eiturverkanir á fóstur saust hjá rottum eftir skammta í bláæð allt að 250 mikróg/kg/dag. Hins vegar olli latanoprost eiturverkunum á fósturvísa og fóstur, sem einkenndust af síðbúnu endursogi (resorption) og fósturláti og minnkaðri fósturþyngd, hjá kaninum við skammta í bláæð sem voru 5 mikróg/kg/dag (u.þ.b. 100-faldur klínískur skammtur) og stærri. Timolol sýndi engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns- eða kvenkyns rottum eða vansköpunarvaldandi eiginleika hjá músum, rottum og kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Bensalkónklóríð
Natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Tvínatríum hýdrógenfosfat tólfhýdrat
Hreinsað vatn
Natríumhýdroxíð til sýrustillingar
Saltsýra til sýrustillingar

6.2 Ósamrýmanleiki

In vitro rannsóknir hafa sýnt að útfelling verður þegar augndropum sem innihalda thiomersal er blandað saman við latanoprost. Ef slík lyf eru notuð samhliða Latanostad Comp skal gefa augndropana með a.m.k. 5 mín. millibili.

6.3 Geymsluþol

3 ár.
Eftir fyrstu opnun: 28 dagar – Geymið við lægri hita en 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Geymsluskilyrði eftir að glasið hefur verið opnað, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gegnsæ LDPE glös með gegnsæum LDPE dropastúti og hvítu HDPE skrufloki.

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/003/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. janúar 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12. mars 2020.