

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LATROST-T göz damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL'de:

Etkin madde:

Latanoprost.....50 mikrogram

Timolol maleat 6.83 mg *

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür..... 0.20 mg

*5 mg/ml timolol eşdeğeri.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

Partikül içermeyen berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Beta-blokerler, prostaglandinler veya intraoküler basıncı azaltan diğer topikal ilaçlara yeterli yanıt vermeyen oküler hipertansiyonu ve açık-açılı glokomu olan hastalarda intraoküler basıncı düşürmede endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler için önerilen tedavi, hastalıktan etkilenmiş göz(ler)e günde bir kez, bir damla damlatılması şeklindedir.

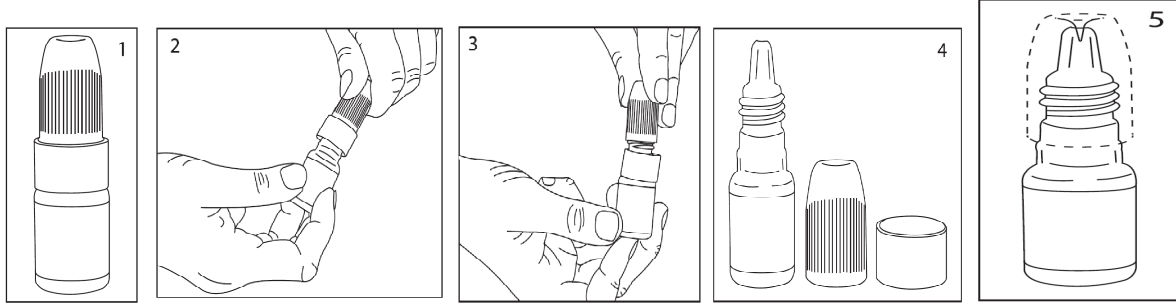
Bir doz atlandığında, tedaviye, bir sonraki dozu önceden planlandığı zamanda uygulayarak devam edilmelidir. Latanoprostun günde 1 kereden fazla kullanılması göz tansiyonu düşürücü etkisini azalttığı bilindiğinden LATROST-T günde bir kereden fazla kullanılmamalıdır.

LATROST-T damlatılmadan önce kontakt lensler çıkartılmalıdır. Lensler 15 dakika sonra yeniden takılabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nazolakrimal kanalın tıkanması ile veya göz kapağını iki dakika kapalı tutarak kullanımı, sistemik absorpsiyonu düşürür. Bu uygulama sistemik istenmeyen etkileri azaltıp, lokal etkiyi artırabilir.

Birden fazla göz damlası kullanılıyorsa, ilaçlar en az beş dakika arayla uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:



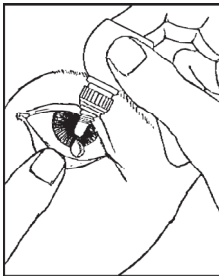
- LATROST-T'nin şişesini alınız.
- Ellerinizi yıkayınız.
- Şişenin kapağını açınız.
- Kapağın altında bulunan halkayı çıkarınız (bkz. Resim 3 ve Resim 4).
- Kapağı halka olmadan tekrar kapatınız. Kapak içerisindeki plastik pin şişenin ucunu delecektir (bkz. Resim 5)

Göze damlatılarak aşağıdaki şekilde uygulanır.

1. Şişe kapağını açınız.



2. Parmağınızın uç bölümünü kullanarak, hasta gözünüzün alt göz kapağını aşağıya doğru yavaşça çekiniz.



3. Damlatıcının ucunu gözünüze yaklaştırınız ancak gözünüze değdirmeyiniz.
4. Damlatıcıyı yavaşça sıkınız ve gözünüze sadece bir damla damlatınız. Daha sonra göz kapağını serbest bırakınız.
5. LATROST-T kullanımından sonra, parmağınız ile gözünüzün kenarından burnunuza doğru aşağıdaki şekilde gibi 2 dakika bastırınız. Bu latanoprost ve timololün vücudunuzun diğer bölümlerine geçişini engellemeye yardımcı olacaktır.



6. Doktorunuz diğerk gözünüze de uygulamanızı söyledi ise, ona da aynı şekilde uygulama yapınız.
7. Şişeyi kapatınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlardaki güvenilirlik ve etkililik saptanmadığından, LATROST-T'nin bu yaş grubunda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Doz erişkin dozu ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

LATROST-T aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir:

- Ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiyal astım veya bronşiyal astım hikayesinin de dahil olduğu reaktif havayolu hastalıkları.
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sinoatriyal blok, kalp pili ile kontrol altına alınamayan ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, belirgin kalp yetmezliği, kardiyojenik şok.
- LATROST-T'nin bileşiminde bulunan latanoprost, timolol maleat veya ürünün bileşimindeki maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sistemik etkiler

Diğerk topikal uygulanan oftalmik ilaçlar gibi LATROST-T göz damlası da sistemik olarak emilir. İlacın bileşiminde bulunan beta adrenerjik etkili timolole bağlı olarak, sistemik beta adrenerjik blokerlerle ortaya çıkan kardiyovasküler, pulmoner ve diğerk advers etkilerle aynı tipte etkiler görülebilir. Topikal oftalmik kullanım sonrasında görülen sistemik advers olayların oranı sistemik kullanıma göre daha azdır.

Kardiyak bozukluklar:

Kardiyobasküler hastalıkları (koroner kalp hastalığı Prinzmetal angina ve kalp yetmezliği gibi) ve hipotansiyonu olan hastalarda beta blokerler ile tedavi dikkatli değerlendirilmeli ve diğerk aktif maddeler ile tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar, hastalığın kötüye gitmesi ve advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

İletim zamanına negatif etkilerinden dolayı beta blokörler, birinci derece kalp bloğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Timolol uygulamasını takiben, kardiyak reaksiyonlar ve nadir olarak kalp yetmezliğine bağlı ölüm vakaları bildirilmiştir.

Vasküler bozukluklar:

Periferik dolaşım bozukluğu/düzensizliği (Raynaud hastalığı veya Raynaud sendromunun ağır formları gibi) olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Solunum bozuklukları:

Bazı oftalmik beta blokörlerin kullanımı ile astım hastalarında bronkospazma bağlı ölüm ile sonuçlanan solunum reaksiyonları bildirilmiştir. LATROST-T hafif/orta derecede kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda dikkatli olarak ve sadece hastaya yararı, potansiyel riskin üzerinde ise kullanılmalıdır.

Hipoglisemi/diyabet

Beta blokerler, spontan hipoglisemiye eğilimli hastalarda veya labil diyabeti olanlarda, akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokerler ayrıca hipertrioidizm belirtilerini de maskeleyebilirler.

Korneal bozukluklar

Oftalmik beta blokörler göz kuruluşunu indükleyebilirler. Kornea ile ilgili hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer beta blokör ajanlar:

Timololün sistemik beta blokör ilaç alan hastalarda kullanılması halinde, intraoküler basınç üzerine veya sistemik beta blokaja bağlı olarak bilinen etkilerinde artış gözlenebilir. Hastanın cevabı yakinen takip edilmelidir. İki lokal beta blokörün bir arada kullanılması önerilmez.

Anafilaktik reaksiyonlar:

Beta blokerlerle tedavi sırasında, çeşitli alerjenlere karşı atopi hikayesi veya ciddi anafilaktik reaksiyon hikayesi olan hastalar, bu alerjenlerle tekrarlanan maruziyetlerde daha duyarlı hale gelebilir ve anafilaktik reaksiyonları tedavi etmek için uygulanan alışılmış adrenalin (epinefrin) dozlarına yanıt vermeyebilirler.

Koroidal ayrılma:

Filtrasyon cerrahileri sonrasında aköz baskılayıcı tedavi (ör. timolol, asetazolamid gibi) uygulanmasıyla koroidde ayrılma bildirilmiştir.

Cerrahi anestezi:

Beta-blokör oftalmik preparatlar adrenalinin sistemik beta agonist etkisini bloke edebilirler.

Hastanın timolol kullandığı anestezi doktoruna bildirilmelidir.

Birlikte uygulanan tedaviler:

Timolol diğer ilaçlar ile etkileşebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İki lokal beta blokerin veya iki lokal prostaglandinin bir arada kullanılması önerilmez.

Oküler etkiler

Latanoprost, iristeki kahverengi pigmentin miktarını artırarak, zamanla göz rengini değiştirebilir. Latanoprost göz damlalarıyla edinilen deneyime benzer olarak, latanoprost+timolol kombinasyonu ile bir yıla kadar tedavi edilen tüm hastaların % 16-20'sinde artan iris pigmentasyonu görülmüştür (fotoğraflara dayanarak). Bu etki özellikle irisin yeşil-kahverengi, sarı-kahverengi veya mavi/gri-kahverengi gibi karışık renkli olduğu hastalarda gözlenmiştir ve irisin stromal melanositlerindeki melanin içeriğinin artmasına bağlıdır. Etkilenmiş gözde tipik olarak pupillaların çevresindeki kahverengi pigmentasyon merkezden periferde doğru genişler, ancak irisin tümü veya bir bölümü daha kahverengi bir görünüm alabilir. Latanoprostla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, göz renginin homojen mavi, gri, yeşil veya kahverengi olduğu hastalarda, iki yıllık tedavi süresince nadiren değişiklik gözlenmiştir. İris renk değişikliği yavaş oluşur ve birkaç aydan birkaç yıla kadar fark edilmeyebilir. Değişikliğin herhangi bir semptom veya patolojik değişikliğe neden olduğu saptanmamıştır.

Beş sene süreyle iris pigmentasyonunu değerlendirmek için yapılan bir klinik çalışmada, latanoprostun kullanımına devam edildiği zaman bile artmış pigmentasyondan dolayı advers sonuç olduğuna dair delil yoktur. Bu sonuçlar 1996'dan itibaren elde edilen pazarlama sonrası deneyimle uyumludur. Ayrıca, artmış iris pigmentasyonu gelişmesinden bağımsız olarak intraoküler basınç azalmaları benzerdir. Böylelikle, artmış iris pigmentasyonu gelişen hastalarda latanoprost ile tedaviye devam edilebilir. Bu hastalar düzenli olarak kontrol edilmeli ve klinik duruma göre gerekirse tedavi kesilmelidir.

Artmış iris pigmentasyonunun başlangıç tipik olarak tedavinin ilk yılı içinde, nadiren ikinci veya üçüncü yılında olur ve tedavinin dördüncü yıldan sonra görülmez. İris pigmentasyonu gelişme hızı zamanla azalır ve beş yılda stabil olur. Artan pigmentasyonun etkisi beş yıldan sonraki dönemde değerlendirilmemiştir.

Tedavinin kesilmesini takiben kahverengi iris pigmentindeki artış devam etmez, ancak ortaya çıkmış olan renk değişikliği kalıcı olabilir.

İris üzerindeki ben ve çiller ise tedaviden etkilenmez.

Trabeküler ağ veya ön kamarada başka bir yerde pigment birikimi gözlenmemiştir, ancak hastalar düzenli olarak muayene edilmeli ve iris pigmentasyonunda artış ortaya çıkarsa tedavi kesilmelidir.

Tedavinin uygulamaya konulmasından önce hastalar, göz renginde değişiklik olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Tek taraflı tedavi, iki gözün kalıcı olarak birbirinden farklı renkte olmasına neden olabilir.

Enfiyamatuar, neovasküler veya kronik açk kapanması glokomda, psödo fakik hastalardaki açık açılı glokomda ve pigmenter glokomda latanoprost ile klinik deneyim yoktur. Latanoprostun pupilla üzerinde etkisi yoktur veya azdır, ancak akut kapalı açılı glokom ataklarında klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, daha fazla deneyim elde edilinceye kadar LATROST-T'nin bu durumlarda dikkatli kullanılması önerilir.

Latanoprostla tedavi sırasında, kistoid maküler ödemin de dahil olduğu maküler ödem vakaları bildirilmiştir. Bu raporlar çoğunlukla afakik hastalarla, posterior lens kapsülünde yırtılma olan psödo fakik hastalarla veya maküler ödem açısından risk faktörü bulunan hastaları kapsamaktadır. LATROST-T bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

LATROST-T kullanımı ile ilişkili olarak geri dönüşümü olabilen göz kapağı derisinde koyulaşma bildirilmiştir.

LATROST-T ile tedavi edilen gözün kirpiklerinde ve ayva tüylerinde tedrici değişiklikler olabilir; bu değişiklikler uzunluk, kalınlık, pigmentasyon ve kirpik veya vellus kıllarının sayısında artış ve kirpiklerin yanlış yönde büyümesidir. Kirpik değişiklikleri tedavi kesildikten sonra geri dönüşümlüdür.

Kontakt lens kullanımı

LATROST-T, oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın kullanılan benzalkonyum klorür içerir. Benzalkonyum klorürün noktali keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açtığı bildirilmiştir; gözde iritasyona ve yumuşak kontak lenslerde renk kaybına neden olabilir. Yumuşak kontak lensler benzalkonyum klorürü absorbe edebileceğinden temasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Uygulamadan önce kontak lensler çıkartılmalı ve en az 15 dakika sonra takılmalıdır. Göz kuruluğu olan hastalarda veya korneanın risk altında olduğu koşullarda sık veya uzun süreli LATROST-T kullanımı yakından izleme gerektirir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

LATROST-T, herpetik keratit öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, aktif herpes simpleks keratiti olgularında ve özellikle prostaglandin analogları ile ilişkili yineleyen herpetik keratit öyküsü olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Latanoprost+timolol kombinasyonu ile spesifik ilaç etkileşimi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

İki prostaglandin analogunun birlikte oftalmik uygulanmasını takiben intraoküler basınçta çelişikili yükselme olduğuna dair raporlar mevcuttur. Dolayısıyla, iki veya daha fazla prostaglandinin, prostaglandin analogunun veya prostaglandin türevlerinin kullanımı

önerilmez.

Timolol ile CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, fluoksetin, paroksetin gibi) birlikte kullanıldığında sistemik beta blokaj etkisini (kalp hızında düşüş, depresyon) potansyelize ettiği raporlanmıştır.

Halen bir oral beta adrenerjik bloker ajan almakta olan hastalara LATROST-T verildiğinde intraoküler basınç üzerindeki etki veya sistemik beta blokajın bilinen etkileri kuvvetlenebileceğinden iki veya daha fazla topikal beta adrenerjik bloker ajanın birlikte kullanımını önerilmez.

Oftalmik beta-blokerlerin adrenaline eşzamanlı kullanılması halinde bazen midriazise neden olduğu bildirilmiştir.

Timolol içeren göz damlalarının oral kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjik blokörler, antiaritmikler (amiodaron dahil), dijital glikozidler, parasempatomimetikler ve guanetidin ile birlikte uygulanması halinde, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardiye yol açan aditif etki olasılığı vardır.

Beta blokerler alınırken, klonidinin ani kesilmesine karşı hipertansif reaksiyon kuvvetlenebilir.

Beta blokerler antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkilerini artırabilir. Beta blokerler hipoglisemi belirti ve semptomlarını maskeleyebilirler (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Fertilite:

Hayvan çalışmalarında, latanoprost ve timololün, kadın veya erkek fertilitesi üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Latanoprost:

Latanoprostun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Timolol:

Timololün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Timolol gebe kadınlarda sadece eğer gerçekten gerekli ise kullanılmalıdır. Sistemik emilimi düşürmek için bölüm 4.2'ye bakınız.

Beta blokörlerin kullanımı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda malformatif etki izlenmezken, beta blokörlerin oral yolla alımı sonucunda rahim için büyüme geriliği için risk gözlenmiştir. Ayrıca, doğum öncesi beta blokör alımı sonucu yeni doğanlarda beta blokaj (bardikardi, hipotansiyon, solunum baskılanması ve hipoglisemi gibi) bulgu ve belirtileri gözlenmiştir.

Eğer doğum öncesinde LATROST-T kullanılmış ise, yeni doğan, hayatının ilk günlerinde dikkatlice izlenmelidir.

Bu nedenlerle LATROST-T gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

Laktasyon dönemi

Beta blokörler anne sütüne geçerler. Ancak timolol göz damlasının terapötik dozunun, yeni doğanda beta blokaj etkisi yaratacak miktarda anne sütüne geçmesi beklenmez. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2'ye bakınız.

Latanoprost ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu nedenle LATROST-T emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında latanoprostun erkek ve dişi sıçanlarda üreme yeteneği üzerine etkisi görülmezken, tavşan ve sıçanlarda teratojenik potansiyeli olduğu görülmemiştir. Sıçanlara intravenöz yolla verilen 250 mikrogram/kg/gün'e kadar olan dozlarda embriyotoksisite görülmemiştir. Ancak latanoprost tavşanlara 5 mikrogram/kg/gün (klinik dozun yaklaşık 100 katı) ve daha yüksek dozlarda verildiğinde gecikmiş rezorpsiyon, düşük (aborsiyon) ve düşük doğum ağırlığı insidansında artışla karakterize embriyofetal toksisiteye neden olmuştur. Timolol ile sıçanlar üzerinde yapılan üreme ve fertilite çalışmalarında, dişi ve erkek sıçanların ferilitesi üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Göz damlasının damlatılması, diğer göz ilaçlarında da olduğu gibi, geçici olarak görme bulanıklığına neden olur. Bu durum geçinceye kadar, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Latanoprost için, yan etkilerin çoğu oküler sistemle ilgilidir. Latanoprostun önemli

çalışmalarının uzun dönemli takiplerinde latanoprost kullanan hastaların %16-20'sinde kalıcı olabilen iris pigmentasyonunda artışı olduğu görülmüştür. Açık etiketli, 5 yıllık bir latanoprost güvenlilik çalışmasında hastaların %33'ünde iris pigmentasyonu gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer oküler etkiler genellikle geçici ve ilaç uygulaması sırasında ortaya çıkmaktadır. Timolol için en ciddi advers olaylar sistemik olup bunlar bradikardi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, bronkospazm ve alerjik reaksiyonlardır.

Diğer topikal oftalmik ilaçlarda olduğu gibi timolol sistemik dolaşıma geçebilir. Bu durum sistemik beta blokörlerde görülen benzer yan etkilerin görülmesine neden olabilir. Sistemi advers etkilerin oranı, topikal oftalmik preparatlarda, sistemik alıma göre daha düşüktür. Listelenmiş advers reaksiyonlar oftalmik beta blokörler grup etkisi ile görülen advers etkileri de içermektedir.

Latanoprost+timolol kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda görülen tedavi ile ilgili advers olaylar sistem, organ sınıfı ve sıklık gruplandırmasına göre şu şekilde verilmiştir: (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Göz hastalıkları:

Çok yaygın: İriste pigmentasyon artışı

Yaygın: Gözde iritasyon (batma, yanma ve kaşınma dahil), göz ağrısı

Yaygın olmayan: Göz hiperemisi, konjonktivit, bulanık görme, gözyaşı salgılanmasında artış, blefarit, korneada bozulma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı

Aşağıdaki advers olaylar LATROST-T'nin bileşimindeki ilaçlar ile yapılan klinik çalışmalardan, spontan bildirimlerden ve mevcut literatürlerden elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

Latanoprost için bu advers olaylar şunlardır:

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Herpetik keratit

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Sersemlik, baş dönmesi

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Kirpik ve vellus kıllarında değişiklikler (uzunluk, kalınlık, pigmentasyon, sayı artışı), punktat epiteliyal erezyonlar, periorbital ödem, irit/üveit, maküler ödem (afakik hastalar, lens arka kapsül yırtığı olan hastalar veya maküler ödem gelişme açısından risk faktörleri taşıdığı bilinen hastalar), kuru göz, keratit, kornea ödemi ve erezyonları, bazen gözde tahrişine neden olabilen kirpiklerin yanlış yöne uzaması, iris kisti, fotofobi, göz kapağı kıvrımının derinleşmesi ile

sonuçlanan periorbital ve göz kapağı değişiklikleri.

Kardiyak hastalıkları:

Bilinmiyor: Önceden hastalığı olanlarda anjinanın şiddetlenmesi, çarpıntı.

Solunum sistemi, göğüs boşluğu ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Astım, astımın kötüleşmesi, dispne.

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Palpebral deri renginde koyulaşma.

Kas – iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Eklem ve kas ağrısı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı.

Timolol için bu advers olaylar şunlardır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker, lokalize ve yaygın döküntü, kaşıntı, anafilaktik reaksiyonlar dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirti ve bulguları.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Davranışlarda değişiklik, konfüzyon, halüsinasyon, anksiyete, disoryantasyon, gerginlik ve hafıza kaybını içeren ruhsal dengesizlik, depresyon, libido azalması, insomnia, kabus görme.

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Sersemlik, parestezi, serebral iskemi, serebrovasküler olay, myastenia gravis semptomlarının kötüleşmesi, bayılma, baş ağrısı.

Gözle hastalıkları:

Bilinmiyor: Oküler iritasyon belirti ve bulguları (yanma, batma, kaşıntı, sulanma, kızarıklık gibi), blefarit, keratit, görmede bulanıklık, korneal duyarlılığın azalması, kuru göz, çift görme, pitoz, koroidal ayrılma (filtrasyon cerrahisini takiben), korneal erozyon.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, çarpıntı, ödem, aritmi, bradikardi, kardiyak arrest, kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği, atrioventriküler blok, kalp yetmezliği, anjina pektorisin kötüleşmesi.

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Klodikasyon, hipotansiyon, Raynaud fenomeni, soğuk el ve ayaklar.

Solunum, göğüs boşluğu, mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bronkospazm (özellikle önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), dispne, öksürük, nazal konjesyon, pulmoner ödem ve solunum yetmezliği.

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bulantı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, tat alma duyusunda bozulma, kusma, karın ağrısı, retroperitoneal fibrozis.

Deri ve derialtı dokuda bozukluklar:

Bilinmiyor: Alopesi, psöriatik döküntü ve psöriazisin alevlenmesi, deri döküntüsü, pseudopemphigoid

Kas – iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Sistemik lupus eritromatozus, miyalji.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Bilinmiyor: Seksüel fonksiyon bozukluğu, libido azalması, impotans, Peyronie hastalığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Asteni/yorgunluk, göğüs ağrısı, ödem

Ciddi kornea hasarı olan bazı hastalarda, fosfat içeren göz damlalarının kullanımına bağlı olarak korneal kalsifikasyon olduğu çok nadir rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda LATROST-T'ye bağlı doz aşımıyla ilgili veri yoktur.

Sistemik timolol doz aşımının semptomları: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve kalp durmasıdır. Bu semptomlar ortaya çıktığı takdirde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İn vitro olarak yapılan hemodiyaliz çalışmasında timololün kan plazmasından veya tüm vücuttan kolayca diyaliz edilemediğini gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada timololün kolayca diyaliz edilemediği gösterilmiştir.

Latanoprost ile doz aşımına bağlı olarak, göz iritasyonu ve konjonktiva hiperemisi dışında oküler veya sistemik bir yan etki bilinmemektedir.

Latanoprostun kazara içilmesi halinde, şu bilgiler faydalı olabilir: Tedavi: Gerekli ise gastrik lavaj. Semptomatik tedavi. Latanoprost karaciğerden ilk geçiş sırasında büyük oranda (% 90'dan fazlası) metabolize olur. Sağlıklı gönüllülerde 3 mikrogram/kg dozunda intravenöz infüzyon herhangi bir semptoma yol açmazken, 5.5-10 mikrogram/kg dozunda bulantı, abdominal ağrı, baş dönmesi, yorgunluk, sıcak basması ve terlemeye neden olmuştur. Bu etkiler hafif ila orta şiddette olup, infüzyonun sona ermesinden 4 saat sonra, tedaviye gerek olmadan ortadan kalkmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojik- beta bloker ajanlar- timolol, kombinasyonlar

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

LATROST-T iki aktif madde ihtiva eder: Latanoprost ve timolol maleat. Bu iki madde artmış intraoküler basıncı farklı etki mekanizmalarıyla düşürür ve her iki etkinin birleşmesi sonucunda, intraoküler basınçta maddelerden biriyle tek başına elde edilebilenden daha fazla bir düşme sağlanabilir.

Latanoprost:

Bir prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan latanoprost, aköz hümörün dışa akışını artırarak göz içi basıncı düşüren, selektif bir prostanoid FP reseptör agonistidir. Başlıca etki mekanizması uveoskleral dışa akımı artırmasıdır. Buna ek olarak insanlarda, trabeküler dışa akım direncini düşürerek dışa akımın kolaylaşmasını bir miktar artırdığı da bildirilmiştir. Latanoprostun, aköz hümör üretimi, kan-aköz hümör bariyeri veya göziçi kan dolaşımı üzerinde belirgin etkisi yoktur. Ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu geçirmiş maymun gözlerinde latanoprost ile kronik tedavi, floresein anjiyografisi ile yapılan belirlemeye göre retinal kan damarlarını etkilememiştir. Latanoprost, kısa süreli tedavi sırasında psödo fakik insan gözlerinin arka segmentinde floresein sızıntısını indüklememiştir.

Timolol:

Non-selektif bir β -1 ve β -2 adrenerjik reseptör blokeri olan timolol, intrinsik sempatomimetik etkisi, doğrudan miyokard üzerinde depresan etkisi veya membran-stabilizasyonu etkisi bulunmayan bir ajandır. Timolol, siliyer epitelde aköz hümör üretimini azaltarak intraoküler basıncı düşürür. Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, endojen beta-adrenerjik stimülasyonun neden olduğu siklik AMP sentez oranındaki artışı baskılaması olasıdır. Timololün kan-aköz hümör bariyerinin plazma proteinlerine karşı permeabilitesini belirgin olarak etkilemediği bulunmuştur. Tavşanlarda, kronik tedaviden sonra timololün bölgesel oküler kan akışı üzerinde etkisi olmamıştır.

Bronşlarda ve bronşiyollerde beta adrenerjik reseptör blokajı, karşı koyulmamış parasempatik aktivite kaynaklı olarak artan solunum yolu direncine neden olur. Astım veya diğer bronkospastik koşulları bulduğu hastalarda böyle bir etki potansiyel olarak tehlikelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanıl uyarıları ve önlemleri).

Timolol maleat oftalmik çözeltisi göze topikal olarak uygulandığında, glokom eşlik etsin ya da etmesin, yüksek ve normal intraoküler basıncı azaltma etkisine sahiptir. Yüksek intraoküler basınç, glokomatöz görüş alanı kaybının patogeneğinde önemli bir risk faktörüdür. Intraoküler basınç düzeyi arttıkça, glokomatöz görüş alanı kaybı ve optik sinir hasarı olasılığı da artar.

Timolol maleatın oküler hipotansif etkisinin tam mekanizması şu an için net bir şekilde belirlenmemiştir. İnsanlar üzerinde yapılan tonografi ve florofotometri çalışmaları, baskın etkisinin düşük sıvı oluşumuyla ilgili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda dışa akımda hafif bir artış da gözlenmiştir.

Klinik etkiler

Doz bulma çalışmalarında, günde bir kez monoterapi olarak uygulanan latanoprost ve

timolole göre latanoprost+timolol kombinasyonu ortalama günlük intraoküler basınçta anlamlı ölçüde daha büyük düşüşler oluşturmuştur. İyi kontrollü, çift maskeli altı aylık iki klinik çalışmada, intraoküler basıncı en az 25 mmHg veya üzeri olan hastalarda latanoprost+timolol kombinasyonunun intraoküler basınç düşürücü etkisi latanoprost ve timolol monoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Timolol ile 2-4 haftalık alıştırma süresinin ardından (çalışmaya kayıttan itibaren intraoküler basınçtaki ortalama düşüş 5 mmHg), 6 aylık tedaviden sonra ortalama diurnal günlük intraoküler basınç değerlerinde latanoprost+timolol kombinasyonu, latanoprost ve timolol (günde iki kez) için sırasıyla 3.1, 2.0 ve 0.6 mmHg'lik ilave azalmalar gözlenmiştir. Latanoprost+timolol kombinasyonunun intraoküler basınç düşürücü etkisi, bu çalışmaların 6 aylık açık etiketli uzatma döneminde korunmuştur.

Mevcut veriler, akşam dozunun intraoküler basıncı düşürmede sabah dozundan daha etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, gerek sabah gerekse akşam dozlaması için bir öneride bulunurken, hastanın yaşam tarzı ve uyumluluk olasılıkları yeterince dikkate alınmalıdır.

Sabit kombinasyonun etkililiğinin yetersiz olması durumunda, çalışmalardan elde edilen sonuçların ayrı ayrı günde iki kez timolol ve günde bir kez latanoprost uygulamasının kullanılmasının da etkili olabileceğini gösterdiği akılda tutulmalıdır.

LATROST-T'nin etki başlangıcı bir saat içindedir ve maksimum etki altı ila sekiz saat içinde meydana gelir. Birkaç günlük uygulamadan sonra yeterli intraoküler basıncı düşürücü etkinin 24 saate kadar devam ettiği kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

LATROST-T'nin etkisi 1 saat içinde başlar ve maksimum etki 6-8 saat içinde ortaya çıkar. Tekrarlayan tedavi sonrasında, intraoküler basıncı düşürücü etkinin, dozu takiben 24 saate kadar devam ettiği gösterilmiştir.

Monoterapi ile karşılaştırıldığında latanoprost-timolol maleat uygulamasından 1 ila 4 saat sonra aköz hümeördeki latanoprost asidinin konsantrasyonu yaklaşık iki kat yüksek olmasına karşın, latanoprost ile timolol maleat arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Latanoprost

Emilim:

Latanoprost kendi başına inaktif olan, fakat korneadaki esterazlarla hidrolizi sonucunda asit formuna dönüşerek biyolojik olarak aktif özellik kazanan bir izopropil ester ön ilacıdır. Ön ilaç formundaki latanoprost korneadan iyi absorbe olur ve aköz hümeğe geçen ilacın tümü, korneadan geçiş sırasında hidrolize uğrar. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, aköz hümeğe yaklaşık 15-30 ng/ml olan maksimum konsantrasyona, latanoprostun tek başına topikal uygulamasından 2 saat sonra erişilmiştir.

Dağılım:

Latanoprost asidinin plazma klerensi 0.40 l/s/kg olup, dağılım hacmi düşüktür (0.16 l/kg). İnsanlarda dağılım hacmi 0.16±0.02 L/kg'dır. Lokal uygulamadan sonra latanoprostun asit formu aköz hüümörde ilk dört saatte ve plazmada ise sadece ilk saatte ölçülebilir. Latanoprostun asidi proteinlere %87 oranında bağlanır. Maymunlarda topikal uygulama sonrasında latanoprost esasen ön segmente, konjunktivaya ve göz kapaklarına ulaşmıştır. Maymunlarda topikal uygulamadan sonra latanoprost öncelikle ön segmente, konjunktivaya ve göz kapaklarına dağılır.

Biyotransformasyon:

Bir izopropil ester ön ilacı olan latanoprost, korneada esterazlar tarafından biyolojik olarak aktif aside hidrolize edilir. Topikal uygulamadan sonra aktif asidin biyoyararlanımı %45'dir. Latanoprost asidi gözde pratik olarak metabolize olmaz. Metabolizma esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Latanoprostun sistemik dolaşıma ulaşan aktif asidi, esasen karaciğer tarafından yağ asidi β-oksidasyonu aracılığıyla 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor metabolitlerine metabolize edilir. Hayvan çalışmalarında, başlıca metabolitleri olan 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor metabolitlerinin hemen hiç biyolojik etkinliğe sahip olmadıkları gösterilmiştir.

Eliminasyon:

Hem intravenöz hem de topikal uygulama sonrasında, latanoprostun asit formunun insan plazmasından eliminasyonu hızlıdır ($t_{1/2} = 17$ dak). Sistemik klerensi yaklaşık 7 ml/dak/kg'dır. Hepatik β-oksidasyonu takiben, metabolitler başlıca böbrekler yoluyla elimine edilir. Topikal ve intravenöz dozdan sonra, uygulanan dozun sırasıyla % 88 ve % 98'i idrarda bulunur.

Timolol

Emilim:

Göz damlasının topikal uygulamasından yaklaşık 1 saat sonra, timolol aköz hüümörde maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Dozun bir bölümü sistemik olarak absorbe edilir.

Dağılım:

Her bir göze günde bir damla (300 mikrogram / gün) topikal uygulamadan 10-20 dakika sonra 1 ng/ml düzeyindeki maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Timolol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Metabolitler, metabolize olmamış timololle birlikte idrarla atılırlar.

Eliminasyon:

Timololün plazma yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir.

Farmakokinetik ilişkiler

LATROST-T uygulamasından 1-4 saat sonra aköz hüümördeki latanoprost asidi konsantrasyonları, monoterapiye kıyasla iki kat daha yüksek olmaya eğilimliyse de, latanoprost ve timolol arasında farmakokinetik bir etkileşme gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

LATROST-T'nin bileşenlerini oluşturan latanoprost ve timolol'ün güvenilirlik profilleri iyi bilinmektedir. Tavşanlarda latanoprost ve timololün oftalmik solüsyonlarının sabit kombinasyon şeklinde veya bileşenlerin ard arda kullanılması sonrası oküler veya sistemik advers olay gelişmemiştir. Timolol ve latanoprostun her biri ile yapılan güvenilirlik farmakolojisi, genotoksitesi ve karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir zararı olmadığını göstermiştir. Göze günde birden fazla latanoprost uygulanması korneal yara iyileşmesini tavşanlarda etkilemezken, timolol uygulanması tavşan ve maymun gözlerinde korneal yara iyileşmesini inhibe etmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür

Sodyum klorür

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Susuz disodyum fosfat

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

İn vitro olarak yapılan çalışmalar, tiomersal içeren göz damlalarının latanoprost+timolol kombinasyonu ile karıştırılması sonucu çökeltiler oluşabileceğini göstermiştir. Bu tür göz damlaları LATROST-T ile birlikte kullanıldığında, damlaların en az 5 dakika aralıklarla uygulanması gerekir.

6.3. Raf ömrü

Şişe açılmadan önce: 24 ay.

Şişe açıldıktan sonra: 4 hafta.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Şişe açılmadan önce 2-8°C'de buzdolabında, direkt ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Şişe açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LATROST-T göz damlası, sarı renkli çevirmeli kapaklı, 2.5 ml çözelti içeren 5 ml'lik transparan, damlalıklı, düşük yoğunluklu polietilen şişe içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2016/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 28.01.2016

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ