

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
TINOPROST

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TINOPROST οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Latanoprost: 50 µg/ml & Timolol maleate: 6.83 mg/ml που αντιστοιχεί σε Timolol: 5 mg/ml

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. Παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και οφθαλμική υπέρταση οι οποίοι ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στους τοπικούς βήτα-αναστολείς.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων ατόμων)

Η συνιστώμενη δόση είναι μια οφθαλμική σταγόνα στον πάσχοντα οφθαλμό ή οφθαλμούς, μια φορά την ημέρα.

Σε περίπτωση που παραλειφθεί κάποια δόση, η θεραπεία συνεχίζεται με την επόμενη δόση ως συνήθως. Η δόση δεν πρέπει να υπερβεί τη μία σταγόνα ημερησίως στον κάθε πάσχοντα οφθαλμό.

Χορήγηση:

Οι φακοί επαφής θα πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων και μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που χορηγούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμολογικά φάρμακα, αυτά πρέπει να ενσταλάζονται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχουν διαπιστωθεί.

4.3. Αντενδείξεις

Το Tinorprost αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Αντιδραστική νόσος των αναπνευστικών οδών, που περιλαμβάνει βρογχικό άσθμα ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Κολπική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή τρίτου βαθμού, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ.
- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συστηματικές επιδράσεις:

Όμοια με άλλους οφθαλμικούς παράγοντες που εφαρμόζονται τοπικά, το Tinorprost μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Λόγω του βήτα-αδρενεργικού συστατικού, της τιμολόλης, μπορεί να παρατηρηθεί το ίδιο είδος καρδιαγγειακών και πνευμονικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με συστηματικά χορηγούμενους βήτα-αναστολείς. Η καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να ελέγχεται ικανοποιητικά πριν την έναρξη της θεραπείας με τιμολόλη. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και πρέπει να ελέγχεται η συχνότητα των σφυγμών τους. Αναπνευστικές αντιδράσεις και καρδιακές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν θάνατο που οφείλεται σε βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα και, σπάνια, θάνατο σε συνδυασμό με καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση μηλεϊνικής τιμολόλης. Οι βήτα-αναστολείς πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που μπορούν να υποστούν αυτόματη υπογλυκαιμία ή σε διαβητικούς ασθενείς (ειδικά σε ασθενείς με αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη) δεδομένου ότι οι βήτα-αναστολείς μπορούν να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας. Οι βήτα-αναστολείς μπορούν επίσης να καλύψουν τα σημάδια υπερθυρεοειδισμού και να προκαλέσουν επιδείνωση της στηθάγχης Prinzmetal, σοβαρές περιφερικές και κεντρικές κυκλοφοριακές διαταραχές και υπόταση.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις:

Όσο λαμβάνουν βήτα-αναστολείς, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα μπορεί να μην ανταποκρίνονται στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση τέτοιου είδους αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Ταυτόχρονη θεραπεία:

Η τιμολόγη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, βλ.4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες.

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του συστηματικού βήτα-αποκλεισμού μπορεί να αυξηθούν όταν το Tinoprost χορηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν βήτα-αναστολέα από το στόμα. Η χρήση δύο τοπικών βήτα-αναστολέων ή δύο τοπικών προσταγλανδινών δεν συνίσταται.

Οφθαλμικές επιδράσεις:

Η λατανοπρόστη μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα του οφθαλμού αυξάνοντας την ποσότητα της καφέ χρωστικής στην ίριδα. Όμοια με την εμπειρία με οφθαλμικές σταγόνες λατανοπρόστης, παρατηρήθηκε αυξημένη χρώση της ίριδας στο 16-20% όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tinoprost για διάστημα μέχρι ενός έτους (με βάση φωτογραφίες).

Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτών χρωμάτων, δηλ. πράσινο-καφέ, κίτρινο-καφέ ή μπλε/γκρι – καφέ και οφείλεται σε αυξημένη περιεκτικότητα μελανίνης στα στρωματικά μελανοκύτταρα της ίριδας. Χαρακτηριστικά, η καφέ χρωστική γύρω από την κόρη εξαπλώνεται κυκλοτερώς προς το άκρο στους προσβεβλημένους οφθαλμούς ωστόσο ολόκληρη η ίρις ή τμήματα αυτής μπορούν να προσλάβουν πιο καφετί χρώμα. Σε ασθενείς με ομοιογενώς μπλε, γκρι, πράσινα ή καφετιά μάτια, η αλλαγή αυτή σπάνια παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των δύο ετών θεραπείας σε κλινικές μελέτες με λατανοπρόστη.

Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας εξελίσσεται με αργό ρυθμό και μπορεί να μην είναι εμφανής για διάστημα πολλών μηνών ή ετών και δεν έχει συσχετισθεί με κανένα σύμπτωμα ή παθολογική μεταβολή.

Καμία περαιτέρω αύξηση στην καφέ χρώση της ίριδας δεν έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας, ωστόσο η αλλαγή χρώματος που προκύπτει μπορεί να είναι μόνιμη.

Ούτε οι σπίλοι ούτε οι φακίδες της ίριδας έχουν επηρεαστεί από τη θεραπεία.

Συσώρευση χρωστικής στο δοκιδωτό δίκτυο (trabecular meshwork) ή σε άλλο σημείο στον πρόσθιο θάλαμο δεν έχει παρατηρηθεί, ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται τακτικά και, ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση, η θεραπεία μπορεί να διακοπή σε περίπτωση που προκύψει αυξημένη χρώση της ίριδας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να λάβουν γνώση για το ενδεχόμενο αλλαγής στο χρώμα των ματιών τους. Η μονόπλευρη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ετεροχρωμία.

Υπάρχει μόνον ελάχιστη ή καθόλου εμπειρία με τη λατανοπρόστη σε φλεγμονώδες, νεοαγγειακό, χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή συγγενές γλαύκωμα, και σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε χρωστικό γλαύκωμα. Η λατανοπρόστη εμφανίζει μικτή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, συνίσταται η χρήση του Timoprost να ασκείται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές μέχρις ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας, που συμπεριλαμβάνει κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λατανοπρόστη. Οι αναφορές αυτές παρατηρήθηκαν κυρίως με αφακικούς ασθενείς, σε ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπισθίου περιφακίου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για οίδημα της ωχράς κηλίδας. Το Timoprost θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Αποκόλληση του χοριοειδούς έχει αναφερθεί με τη χορήγηση παραγόντων που μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση (π.χ. τιμολόλη, ακεταζολαμίδη) μετά από διηθητικές επεμβάσεις.

Χρήση φακών επαφής:

Το Timoprost περιέχει χλωριούχο βενζαλκόνιο το οποίο χρησιμοποιείται συχνά σε συντηρητικό σε οφθαλμολογικά προϊόντα. Έχει αναφερθεί ότι το χλωριούχο βενζαλκόνιο προκαλεί σπικτή κερατοειδοπάθεια και/ή τοξική, ελκωτική κερατοειδοπάθεια, είναι πιθανόν να προκαλέσει ερεθισμό στον οφθαλμό και είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν γίνεται συχνή ή παρατεταμένη χρήση του Timoprost σε ασθενείς με ξηροφθαλμία, ή σε καταστάσεις όπου υπάρχει διαταραχή του κερατοειδούς. Το χλωριούχο βενζαλκόνιο μπορεί να απορροφηθεί από τους φακούς επαφής, έτσι αυτοί πρέπει να αφαιρούνται πριν από την εφαρμογή του Timoprost αλλά μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά την πάροδο 15 λεπτών (βλ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης).

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το Timoprost.

Υπήρξαν αναφορές παράδοξων αυξήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από την ταυτόχρονη οφθαλμική χορήγηση δύο αναλόγων προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η χρήση δύο ή περισσότερων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδίνης, ή

παραγώγων προσταγλανδίνης δε συνίσταται.

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του συστηματικού βήτα-αποκλεισμού μπορεί να αυξηθούν όταν το Tinoprost χορηγείται σε ασθενείς, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν έναν βήτα-αδρενεργικό αναστολέα από το στόμα. Η τοπική χρήση δύο ή περισσότερων βήτα-αδρενεργικών αναστολέων δε συνιστάται. Μυδρίαση έχει περιστασιακά αναφερθεί, σε περιπτώσεις όπου η τιμολόλη χορηγήθηκε μαζί με επινεφρίνη.

Υπάρχει ενδεχόμενο για προσθετική δράση που προκαλεί υπόταση και / ή έντονη βραδυκαρδία όταν οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν τιμολόλη χορηγούνται με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, με γουανεθιδίνη ή με βήτα-αποκλειστές, αντιαρρυθμικούς παράγοντες, γλυκοσίδια δακτυλίτιδας ή παρασυμπαθομιμητικούς παράγοντες.

Η υπερτασική αντίδραση στην απότομη διακοπή της χορήγησης κλονιδίνης μπορεί να ενισχυθεί με τη λήψη βήτα-αναστολέων.

Οι β-αναστολείς μπορούν να αυξήσουν την υπογλυκαιμική δράση των αντιδιαβητικών παραγόντων. Οι β-αναστολείς μπορούν να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (βλ. Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση).

4.6. Κύηση και γαλουχία

ΚΥΗΣΗ

Λατανοπρόστη:

Δεν υπάρχουν αρκετές και επαρκώς ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. «Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας»). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

Τιμολόλη:

Καλά ελεγχόμενες επιδημιολογικές μελέτες με συστηματική χρήση βήτα-αναστολέων δεν έδειξαν παραμορφωτικές επιδράσεις, ωστόσο ορισμένες επιδράσεις όπως βραδυκαρδία έχουν ήδη παρατηρηθεί σε έμβρυα ή νεογνά.

Επομένως το Tinoprost δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. (Βλ. Λήμμα 5.3).

ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Η τιμολόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η λατανοπρόστη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Επομένως το Tinoprost δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να προκαλέσει παροδικά θάμβος της οράσεως.

Έως ότου αυτό αποδράμει, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όσον αφορά στη λατανοπρόστη οι ανεπιθύμητες ενέργειες, στην πλειονότητά τους σχετίζονται με το οφθαλμικό σύστημα. Σε δεδομένα από τη φάση επέκτασης των πιλοτικών μελετών του TINOPROST το 16%-20% των ασθενών ανέπτυξαν αυξημένη χρώση της ίριδας, η οποία μπορεί να είναι μόνιμη. Σε μία ανοιχτή μελέτη ασφαλείας διάρκειας 5 ετών, το 33% των ασθενών ανέπτυξαν χρώση της ίριδας (βλ. 4.4). Άλλες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά παροδικές και συμβαίνουν κατά τη χορήγηση της δόσης. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της τιμολόλης είναι συστηματικής φύσης, και περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρογχόσπασμο και αλλεργικές αντιδράσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με TINOPROST παρατίθενται παρακάτω.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης, ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) και πολύ σπάνιες ($<1/10000$).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Ασυνήθης: Κεφαλαλγία

Οφθαλμικές Διαταραχές:

Πολύ συχνές: Αυξημένη χρώση ίριδος

Συχνές: Οφθαλμικός ερεθισμός (που περιλαμβάνει αίσθημα νυγμού, αίσθημα καύσου και κνησμός), οφθαλμικός πόνος.

Ασυνήθεις: Υπεραιμία του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, θάμβος όρασης, αυξημένη δακρύρροια, βλεφαρίτιδα, διαταραχές του κερατοειδούς.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Ασυνήθεις: Δερματικό εξάνθημα, κνησμός.

TINOPROST

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση των επιμέρους συστατικών του TINOPROST είτε σε αυθόρμητες αναφορές, σε κλινικές μελέτες ή στη διαθέσιμη βιβλιογραφία.

Όσον αφορά τη λατανοπρόστη αυτές είναι:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Ζάλη.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Αλλαγές στις βλεφαρίδες και τις λεπτές τρίχες (αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού), διάστικτες επιθηλιακές διαβρώσεις, περικογχικό οίδημα, ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας (σε αφακικούς, ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπισθίου περιφακίου ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για οίδημα της ωχράς κηλίδας), ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, οίδημα του κερατοειδούς και διαβρώσεις, βλεφαρίδες σε λανθασμένη κατεύθυνση που μερικές φορές προκαλούν οφθαλμικό ερεθισμό.

Καρδιακές διαταραχές:

Επιδείνωση στηθάγχης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο, αίσθημα παλμών.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Βρογχικό άσθμα, επιδείνωση βρογχικού άσθματος, δύσπνοια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Αρθραλγία, Μυϊκός πόνος.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Θωρακικό άλγος.

Όσον αφορά την τιμολόγη αυτές είναι:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σημεία και συμπτώματα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων που συμπεριλαμβάνουν αγγειοίδημα, κνίδωση και τοπικό και γενικευμένο εξάνθημα.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Κατάθλιψη, απώλεια μνήμης, μειωμένη λίμπιντο, αϋπνία, εφιάλτες.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Ζάλη, παραισθησία, εγκεφαλική ισχαιμία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αύξηση στα σημεία και συμπτώματα βαρειάς μυασθένειας, συγκοπή.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού που περιλαμβάνουν κερατίτιδα, μειωμένη ευαισθησία του κερατοειδούς και ξηροφθαλμία, οπτικές διαταραχές που περιλαμβάνουν διαθλαστικές αλλαγές (λόγω διακοπής της θεραπείας με μυωπικά φάρμακα σε ορισμένες περιπτώσεις), διπλωπία, πτώση βλεφάρου, αποκόλληση του χοριοειδούς (μετά από διηθητική επέμβαση).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Εμβοές.

Καρδιακές διαταραχές:

Αίσθημα παλμών, αρρυθμία, βραδυκαρδία, καρδιακή ανακοπή, καρδιακός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Αγγειακές διαταραχές:

Υπόταση, φαινόμενο Raynaud, κρύα χέρια και πόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο που προκαλεί βρογχόσπασμο), δύσπνοια, βήχας.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Ναυτία, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Αλωπεκία, εξάνθημα παρόμοιο με αυτό της ψωρίασης ή επιδείνωση της ψωρίασης.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Εξασθένιση/κόπωση, θωρακικό άλγος, οίδημα.

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν στοιχεία στον άνθρωπο όσον αφορά την υπερδοσολογία με Tinoprost.

Τα συμπτώματα της συστηματικής υπερδοσολογίας με τιμολόλη είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και καρδιακή ανακοπή. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η τιμολόλη δεν διηθείται εύκολα.

Εκτός από τον οφθαλμικό ερεθισμό και την υπεραιμία του επιπεφυκότα καμία άλλη οφθαλμική παρενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί από υπερδοσολογία με λατανοπρόστη.

Σε περίπτωση που η λατανοπρόστη ληφθεί τυχαία από το στόμα οι εξής πληροφορίες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες:

Θεραπεία: Πλύση στομάχου αν χρειαστεί. Συμπτωματική θεραπεία. Η

λατανοπρόστη μεταβολίζεται εκτενώς κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης μέσω του ήπατος. Η ενδοφλέβια έγχυση 3 μικρογραμμαρίων/κιλό σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο η δόση των 5,5-10 μικρογραμμαρίων/κιλό προκάλεσε ναυτία, κοιλιακό πόνο, ζάλη, κόπωση, εξάψεις και εφίδρωση. Τα φαινόμενα αυτά ήταν ήπιας μέχρι μέτριας έντασης και εξαφανίστηκαν χωρίς θεραπεία, εντός 4 ωρών μετά τη διακοπή της έγχυσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Οφθαλμολογικά – β-αναστολείς, συνδυασμοί τιμολόλης, Κωδικός ATC : S01E D51

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μηχανισμός Δράσης

Το Tinoprost αποτελείται από δύο συστατικά: Λατανοπρόστη και Μηλεϊνική τιμολόλη. Τα δύο συστατικά αυτά μειώνουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και η συνδυασμένη επίδραση προκαλεί επιπρόσθετη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε σύγκριση με οποιοδήποτε από τα συστατικά όταν χορηγείται μόνο του.

Η λατανοπρόστη, ανάλογο της προσταγλανδίνης F2a, είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoid FP που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού. Ο κυριότερος μηχανισμός της δράσης της είναι η αυξημένη ραγοειδοσκληρική εκροή. Επιπλέον, κάποια αύξηση στην ευκολία της εκροής (μείωση της αντίστασης της εκροής) έχει αναφερθεί στον άνθρωπο. Η λατανοπρόστη δεν εμφανίζει σημαντικό αποτέλεσμα στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού, στον φραγμό αίματος υδατοειδούς ή στην ενδοφθάλμια αιματική κυκλοφορία. Η χρόνια θεραπεία με λατανοπρόστη σε οφθαλμούς πιθήκων που είχαν υποστεί εξωπεριφακική αφαίρεση του φακού δεν επηρέασε τα αμφιβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία, όπως διαπιστώθηκε από αγγειογραφία με φλουορεσκεΐνη. Η λατανοπρόστη δεν προκάλεσε διαρροή φλουορεσκεΐνης στο οπίσθιο ημιμόριο σε ψευδοφακικούς ανθρώπινους οφθαλμούς στη διάρκεια βραχυχρόνιας θεραπείας.

Η τιμολόλη είναι βήτα-1 και βήτα-2 (μη-εκλεκτικός) αναστολέας αδρενεργικών υποδοχέων που δεν έχει σημαντική ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, άμεση κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο ή σταθεροποιητική δράση στη μεμβράνη. Η τιμολόλη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση μειώνοντας τον σχηματισμό υδατοειδούς στο κροσσωτό επιθήλιο. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει διαπιστωθεί

σαφώς, ωστόσο η αναστολή του αυξημένου ρυθμού σύνθεσης κυκλικής AMP που προκαλείται από ενδογενή βήτα-ανδρενεργική διέγερση θεωρείται πιθανή. Η τιμολόλη δεν έχει βρεθεί να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαπερατότητα του φραγμού αίματος-υδατοειδούς σε πρωτεΐνες πλάσματος. Σε κουνέλια, η τιμολόλη δεν είχε επίδραση στην τοπική οφθαλμική ροή του αίματος μετά από χρόνια θεραπεία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινικές επιδράσεις

Σε μελέτες προσδιορισμού της πλέον κατάλληλης δοσολογίας, το Timoprost προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στη μέση ημερήσια ΕΟΠ σε σύγκριση με τη λατανοπρόστη και την τιμολόλη που χορηγήθηκαν μια φορά την ημέρα σαν μονοθεραπεία. Σε δύο καλά ελεγχόμενες, διπλά τυφλές διάρκειας έξι μηνών κλινικές μελέτες, η επίδραση του Timoprost στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της λατανοπρόστης και της τιμολόλης όταν χορηγήθηκαν σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΕΟΠ τουλάχιστον 25mm Hg ή υψηλότερη. Μετά από θεραπεία 2-4 εβδομάδων με τιμολόλη (μέση μείωση στην ΕΟΠ από την εισαγωγή στη μελέτη κατά 5mm Hg), επιπρόσθετες μειώσεις κατά 3,1, 2,0 και 0,6 mm Hg παρατηρήθηκαν στη μέση ημερήσια ΕΟΠ μετά από 6 μήνες θεραπείας με το Timoprost, τη λατανοπρόστη και την τιμολόλη (δύο φορές ημερησίως), αντίστοιχα. Η επίδραση του Timoprost στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης διατηρήθηκε για διάστημα 6 μηνών στις μελέτες που συνεχίστηκαν με ανοιχτή χορήγηση του φαρμάκου.

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χορήγηση της δόσης το βράδυ πιθανόν να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, συγκριτικά με την πρωινή δοσολόγηση. Ωστόσο, όταν εξετάζεται ενδεχόμενη σύσταση για χορήγηση της δόσης είτε το πρωί είτε το βράδυ, θα πρέπει να δίνεται επαρκής προσοχή στον τρόπο ζωής του ασθενούς και την πιθανή του συμμόρφωση.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι στην περίπτωση με επαρκούς αποτελεσματικότητας του σταθερού συνδυασμού, αποτέλεσμα μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση μη σταθερού συνδυασμού τιμολόλης δύο φορές ημερησίως και λατανοπρόστης μία φορά ημερησίως, μπορεί να είναι ωστόσο αποτελεσματική.

Η έναρξη της δράσης του Timoprost είναι εντός μιας ώρας και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός έξι μέχρι οκτώ ωρών. Ικανοποιητική μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης έχει αποδειχθεί μέχρι και 24 ώρες μετά τη χορήγηση μετά από πολλαπλή θεραπεία.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Λατανοπρόστη

Η λατανοπρόστη είναι προφάρμακο ισοπροπυλικού εστέρα το οποίο είναι αδρανές ως έχει, αλλά μετά από υδρόλυση σε οξύ της λατανοπρόστης καθίσταται βιολογικά δραστικό. Το προφάρμακο εμφανίζει καλή απορρόφηση μέσω του κερατοειδούς χιτώνα και ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό υδρολύεται κατά τη διάρκεια της διέλευσης του μέσω του κερατοειδούς χιτώνα. Κλινικές μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο υδατοειδές υγρό, περίπου 15-30 ng/ml επιτυγχάνεται σε διάστημα περίπου δύο ωρών μετά την τοπική χορήγηση της λατανοπρόστης μόνης της. Μετά την τοπική της εφαρμογή σε πιθήκους, η λατανοπρόστη κατανέμεται κυρίως στο πρόσθιο τμήμα, στον επιπεφυκότα και στα βλέφαρα.

Το οξύ της λατανοπρόστης εμφανίζει κάθαρση από το πλάσμα της τάξης των 0,40 l/h/kg και μικρό όγκο κατανομής, 0,16 l/kg, με αποτέλεσμα βραχύ χρόνο ημιζωής στα πλάσμα, 17 λεπτών. Μετά την τοπική οφθαλμική χορήγηση, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του οξέος της λατανοπρόστης είναι 45%. Το οξύ της λατανοπρόστης εμφανίζει δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 87%.

Δεν πραγματοποιείται σχεδόν καθόλου μεταβολισμός του οξέος της λατανοπρόστης στον οφθαλμό. Ο κυριότερος μεταβολισμός λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Οι κυριότεροι μεταβολίτες 1,2-dinor και 1,2,3,4-tetranor ασκούν ελάχιστη ή καθόλου ή καθόλου βιολογική δράση σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

Τιμολόλη

Η μέγιστη συγκέντρωση της τιμολόλης στο υδατοειδές υγρό επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά την τοπική εφαρμογή των οφθαλμικών σταγόνων. Μέρος της δόσης, απορροφάται συστηματικά και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 1 ng/ml επιτυγχάνεται 10-20 λεπτά μετά την τοπική εφαρμογή μιας οφθαλμικής σταγόνας στο κάθε μάτι μία φορά ημερησίως (300 μικρογραμμάρια ημερησίως). Η ημιπερίοδος ζωής της τιμολόλης στο πλάσμα είναι περίπου 6 ώρες. Η τιμολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα μαζί με κάποια ποσότητα αμετάβλητης τιμολόλης.

Καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της λατανοπρόστης και της τιμολόλης δ3εν παρατηρήθηκε, αν και παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του οξέος της λατανοπρόστης στο υδατοειδές υγρό 1-4 ώρες μετά τη χορήγηση του Tinoprost σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Η οφθαλμική καθώς και η συστηματική εικόνα ασφαλείας των ξεχωριστών συστατικών έχει βεβαιωθεί επαρκώς. Επιπλέον, καμία δυσμενής οφθαλμική ή συστηματική επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε κουνέλια που υποβλήθηκαν σε τοπική θεραπεία με τον σταθερό συνδιασμό ή με ταυτόχρονη χορήγηση οφθαλμικών διαλυμάτων λατανοπρόστης και τιμολόλης. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης με το καθένα από τα συστατικά δεν έδειξαν κανένα ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο. Η λατανοπρόστη δεν επηρέασε την ίαση της πληγής στον κερατοειδή του οφθαλμού του κουνελιού, ενώ η τιμολόλη ανέστειλε τη διαδικασία στον οφθαλμό του κουνελιού και του πιθήκου όταν χορηγήθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα από μία φορά ημερησίως.

Για τη λατανοπρόστη, καμία επίδραση στη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού αρουραίου και κανένα δυνητικό τερατογένεσης σε αρουραίους και σε κουνέλια δεν έχουν αποδειχθεί. Δεν παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων μέχρι και 250 μικρογραμμαρίων ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως. Ωστόσο, η λατανοπρόστη προκάλεσε εμβρυακή τοξικότητα, που χαρακτηρίστηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καθυστερημένης απορρόφησης και αποβολής καθώς και από μειωμένο εμβρυακό βάρος, σε κουνέλια, με ενδοφλέβιες δόσεις 5 μικρογραμμαρίων ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως (περίπου το 100πλάσιο της κλινικής δόσης) και άνω. Η τιμολόλη δεν έδειξε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών κα θηλυκών αρουραίων ούτε δυνητικό τερατογόνου δράσης σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, Disodium phosphate anhydrous, Sodium chloride, Benzalkonium chloride, Sodium hydroxide and/ or Hydrochloric acid, water for injection.

6.2. Ασυμβατότητες

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι προκαλείται καθίζηση όταν οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν θειομερσάλη αναμιχθούν με το Tinoprost. Σε περίπτωση που τέτοιου είδους φάρμακα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το Tinoprost, οι οφθαλμικές σταγόνες θα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

6.3. Διάρκεια ζωής

Χρόνος ζωής του ετοιμού προϊόντος: 24 μήνες

Χρόνος ζωής μετά την αποσυσκευασία : 28 ημέρες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C), προστατευμένο από το φως.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων:210 7793-777

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το φάρμακο συσκευάζεται σε πλαστικό σταγονομετρικό φιαλίδιο. Εξωτερικά επικολλάται αυτοκόλλητη ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. 1 ή 3 ή 6 φιαλίδια συσκευάζονται σε κουτί από χαρτόνι και συνοδεύονται από οδηγία χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

22955/31-3-2009