

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonata 50 μικρογραμμάρια/mL + 5 mg/mL οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια λατανοπρόστης και 5 mg τιμολόλης (ως 6,8 mg μηλεϊνικής τιμολόλης).

Μία σταγόνα διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 1,5 μικρογραμμάρια λατανοπρόστης και 0,15 mg τιμολόλης (ως 0,204 mg μηλεϊνικής τιμολόλης).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 25 mg υδροξυστεατικής μακρογολογλυκερόλης 40 (βλ. παράγραφο 4.4).

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 6,54 mg φωσφορικών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε στην παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια.

pH: 5,5-6,5

Ωσμωμοριακότητα κατά βάρος: 260 mOsm/kg \pm 10%

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lonata ενδείκνυται σε ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων) για τη μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και οφθαλμική υπερτονία, οι οποίοι ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στους χορηγούμενους τοπικά βήτα-αποκλειστές ή σε ανάλογα προσταγλανδίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Η συνιστώμενη δόση είναι μία οφθαλμική σταγόνα στον(στους) πάσχοντα(ες) οφθαλμό(ούς), μία φορά ημερησίως.

Σε περίπτωση που παραληφθεί κάποια δόση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί κανονικά με την επόμενη δόση, ως συνήθως. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία σταγόνα ημερησίως, στον(στους) πάσχοντα(ες) οφθαλμό(ούς).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λατανοπρόστης/τιμολόλης σε παιδιά και σε εφήβους, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

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

Σε περίπτωση που χορηγούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, αυτά πρέπει να χορηγούνται με μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

Με απόφραξη της ρινοδακρυϊκής οδού ή κλείσιμο των βλεφάρων για 2 λεπτά, ελαττώνεται η συστηματική απορρόφηση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και σε αύξηση της τοπικής δράσης.

Το Lonata οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα είναι ένα αποστειρωμένο διάλυμα που δεν περιέχει συντηρητικό.

4.3 Αντενδείξεις

Το Lonata αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Αντιδραστική νόσο των αναπνευστικών οδών, που περιλαμβάνει βρογχικό άσθμα ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Κολπική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή τρίτου βαθμού μη ελεγχόμενο με βηματοδότη, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ.
- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συστηματικές επιδράσεις

Όμοια με άλλους οφθαλμικούς παράγοντες που εφαρμόζονται τοπικά, το Lonata απορροφάται συστηματικά. Λόγω του βήτα-αδρενεργικού συστατικού, της τιμολόλης, μπορεί να παρατηρηθεί το ίδιο είδος καρδιαγγειακών, πνευμονικών και άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με συστηματικά χορηγούμενους βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι μειωμένη σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση. Για ελάττωση της συστηματικής απορρόφησης, βλέπε στην Παράγραφο 4.2.

Καρδιακές διαταραχές

Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστές πρέπει να αξιολογείται αυστηρά σε ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους (π.χ. στεφανιαία νόσο, στηθάγχη Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) και υπόταση και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με άλλες δραστικές ουσίες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης αυτών των ασθενειών και για σημεία ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λόγω της αρνητικής επίδρασης στο χρόνο αγωγής, οι βήτα-αποκλειστές θα πρέπει να χορηγούνται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

Μετά από τη χορήγηση τιμολόλης, έχουν αναφερθεί καρδιακές αντιδράσεις και, σπάνια, θάνατος σχετιζόμενος με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αγγειακές διαταραχές

Οι ασθενείς με σοβαρή περιφερική κυκλοφορική διαταραχή/διαταραχές (δηλ. σοβαρές μορφές ασθένειας Raynaud ή σύνδρομο Raynaud) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Αναπνευστικές διαταραχές

Αναπνευστικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν θάνατο που οφείλεται σε βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ορισμένων οφθαλμικών βήτα-αποκλειστών. Το Lonata πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια/μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνο εφόσον το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

Υπογλυκαιμία/διαβήτης

Οι βήτα-αποκλειστές θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που μπορούν να υποστούν αυτόματη υπογλυκαιμία ή σε ασθενείς με αρρυθμιστο διαβήτη, δεδομένου ότι οι βήτα-αποκλειστές μπορούν να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας.

Οι βήτα-αποκλειστές μπορούν επίσης να καλύψουν τα σημεία υπερθυρεοειδισμού.

Ασθένειες του κερατοειδούς

Οι οφθαλμικοί βήτα-αποκλειστές ενδέχεται να προκαλέσουν ξηρότητα οφθαλμών. Οι ασθενείς με ασθένειες του κερατοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Άλλοι βήτα-αποκλειστές

Όταν η τιμολόλη χορηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν συστηματικά ένα βήτα-αποκλειστή, ενδέχεται να ενισχυθούν η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του αποκλεισμού των βήτα-υποδοχέων από συστηματική χορήγηση. Η ανταπόκριση αυτών των ασθενών θα πρέπει να παρατηρηθεί στενά. Η χρήση δύο τοπικών βήτα-αδρενεργικών αποκλειστών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Όσο λαμβάνουν βήτα-αποκλειστές, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα μπορεί να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίδραση σε επαναλαμβανόμενη πρόκληση από αυτού του είδους τα αλλεργιογόνα και να μην ανταποκρίνονται στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Αποκόλληση του χοριοειδούς

Με τη χορήγηση υδατικής κατασταλτικής θεραπείας (π.χ. τιμολόλη, ακεταζολαμίδη), μετά από διηθητικές επεμβάσεις, έχει αναφερθεί αποκόλληση του χοριοειδούς.

Χειρουργική αναισθησία

Παρασκευάσματα οφθαλμολογικών βήτα-αποκλειστών ενδέχεται να αναστείλουν τις επιδράσεις συστηματικά χορηγούμενων βήτα-αγωνιστών π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερωθεί σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει τιμολόλη.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η τιμολόλη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλα ανάλογα προσταγλανδινών

Η ταυτόχρονη χρήση δύο ή περισσότερων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδινών ή παραγώγων προσταγλανδινών, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Μεταβολές στη χρώση της ίριδας

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 (λατανοπρόστη/τιμολόλη) για διάστημα μέχρι ενός έτους (με βάση φωτογραφίες). Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μεικτών 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, πράσινους ή καφέ οφθαλμούς, 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 παθολογικές μεταβολές.

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 διακοπεί 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 οφθαλμών τους. Η μονόπλευρη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ετεροχρωμία.

Μεταβολές στα βλέφαρα και τις βλεφαρίδες

Έχει αναφερθεί σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων, η οποία ενδέχεται να είναι αναστρέψιμη, σε σχέση με τη χρήση λατανοπρόστης.

Η λατανοπρόστη ενδέχεται σταδιακά να προκαλέσει μεταβολές στις βλεφαρίδες και τις επιδερμικές τρίχες (χνούδι) των βλεφάρων του υπό θεραπεία οφθαλμού. Αυτές οι μεταβολές περιλαμβάνουν αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων ή των τριχών, καθώς και ανάπτυξη των βλεφαρίδων σε λανθασμένη κατεύθυνση. Οι μεταβολές στις βλεφαρίδες είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Γλαύκωμα

Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη εμπειρία με τη λατανοπρόστη σε φλεγμονώδες, νεοαγγειακό ή χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε χρωστικό γλαύκωμα. Η λατανοπρόστη εμφανίζει μικρή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει τεκμηριωμένη εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, συνιστάται η χρήση του Lonata να γίνεται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές μέχρις ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

Ερπητική κερατίτιδα

Η λατανοπρόστη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας και θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις ενεργής κερατίτιδας από ιό του απλού έρπητα και σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ερπητικής κερατίτιδας που σχετίζεται ειδικότερα με ανάλογα προσταγλανδίνης.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

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 σε αφακικούς ασθενείς, σε ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπισθίου περιφακίου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για οίδημα της ωχράς κηλίδας. Το Lonata θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Συντηρητικό

Το Lonata περιέχει υδροξυστεατική μακρογολογλυκερόλη 40, η οποία μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις.

Το Lonata περιέχει 6,54 mg φωσφορικών σε κάθε mL διαλύματος (βλ. παράγραφος 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με τη λατανοπρόστη/τιμολόλη.

Έχουν υπάρξει αναφορές παράδοξων αυξήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από ταυτόχρονη οφθαλμική χορήγηση δύο αναλόγων προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η χρήση δύο ή περισσότερων προσταγλανδινών, αναλόγων των προσταγλανδινών ή παραγώγων προσταγλανδίνης δεν συνιστάται.

Υπάρχει ενδεχόμενο για προσθετική δράση που προκαλεί υπόταση και/ή έντονη βραδυκαρδία όταν οφθαλμικό διάλυμα βήτα-αποκλειστών χορηγείται ταυτόχρονα με από του στόματος αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης), γλυκοσίδια δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικούς παράγοντες, γουανεθιδίνη.

Έχει αναφερθεί ενισχυμένος συστηματικός βήτα-αποκλεισμός (π.χ. μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με CYP2D6 αναστολείς (π.χ. γουανιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) και τιμολόλη.

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του συστηματικού βήτα-αποκλεισμού μπορεί να αυξηθούν όταν λατανοπρόστη/τιμολόλη χορηγείται σε ασθενείς, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν έναν βήτα-αδρενεργικό αποκλειστή από το στόμα και η τοπική χρήση δύο ή περισσότερων βήτα-αδρενεργικών αποκλειστών δεν συνιστάται.

Μυδρίαση έχει περιστασιακά αναφερθεί, ως αποτέλεσμα ταυτόχρονης χρήσης οφθαλμολογικών βήτα-αποκλειστών και αδρεναλίνης (επινεφρίνης).

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

Οι β-αποκλειστές μπορούν να αυξήσουν την υπογλυκαιμική δράση των αντιδιαβητικών παραγόντων. Οι β-αποκλειστές μπορούν να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Λατανοπρόστη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση λατανοπρόστης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

Τιμολόλη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση τιμολόλης σε έγκυες γυναίκες. Η τιμολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν κρίνεται σαφώς απαραίτητο. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλέπε στην παράγραφο 4.2.

Επιδημιολογικές μελέτες δεν έδειξαν επιδράσεις δυσμορφίας, ωστόσο παρουσιάζουν έναν κίνδυνο καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης όταν βήτα-αποκλειστές χορηγούνται από στόματος. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημεία και συμπτώματα βήτα-αποκλεισμού (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) σε νεογνά όταν έχουν χορηγηθεί βήτα-αποκλειστές πριν από τον τοκετό. Εφόσον το Lonata χορηγηθεί πριν από τον τοκετό, το νεογνό θα πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή τις πρώτες ημέρες της ζωής του.

Επομένως το Lonata δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Οι βήτα-αποκλειστές απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, για θεραπευτικές δόσεις οφθαλμικών σταγόνων τιμολόλης, δεν είναι πιθανό να ανευρεθεί στο μητρικό γάλα ποσότητα επαρκής ώστε να προκαλέσει κλινικά συμπτώματα βήτα-αποκλεισμού στο βρέφος. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλέπε στην παράγραφο 4.2.

Η λατανοπρόστη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Επομένως το Lonata δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, δεν έχει βρεθεί καμία επίδραση της λατανοπρόστης και της τιμολόλης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lonata έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όπως και άλλα οφθαλμολογικά σκευάσματα, η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να προκαλέσει παροδικό θάμβος όρασης. Μέχρι την υποχώρησή του, οι ασθενείς δεν θα 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 Lonata, το 16%-20% των ασθενών ανέπτυξαν αυξημένη χρώση της ίριδας, η οποία μπορεί να είναι μόνιμη. Σε μία ανοιχτή μελέτη ασφάλειας διάρκειας 5 ετών, το 33% των ασθενών ανέπτυξαν χρώση της ίριδας (βλ. παράγραφο 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.

Όπως άλλα τοπικά εφαρμοζόμενα οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τιμολόλη απορροφάται από τη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με τους συστηματικούς βήτα αποκλειστές. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι μειωμένη σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται για την κατηγορία των οφθαλμικών βήτα-αποκλειστών.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης, ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες με το Lonata

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές $\leq 1/10$	Συχνές $\leq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\leq 1/1.000$ έως $< 1/100$
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			Κεφαλαλγία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Υπέρχρωση της ίριδας	Πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού (που περιλαμβάνει αίσθημα νυγμού, αίσθημα καύσου, κνησμό, αίσθηση ξένου σώματος)	Διαταραχές του κερατοειδούς, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, υπεραιμία του οφθαλμού, θάμβος όρασης, δακρύρροια αυξημένη

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα, κνησμός
---	--	--	-------------------

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

Όσον αφορά τη λατανοπρόστη, αυτές είναι:

Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών 2: Λατανοπρόστη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ερπητική κερατίτιδα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Μεταβολές στις βλεφαρίδες και τις επιδερμικές τρίχες (χνούδι) των βλεφάρων (αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων), στικτή κερατίτιδα, περικογχικό οίδημα, ίριτιδα, ραγοειδίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας, που περιλαμβάνει κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, οίδημα του κερατοειδούς, διάβρωση του κερατοειδούς, τριχίαση, κύστη της ίριδας, φωτοφοβία, περικογχικές και βλεφαρικές μεταβολές που οδηγούν σε εμβάθυνση των βλεφαρικών αυλακώσεων, οίδημα των βλεφάρων, εντοπισμένη δερματική αντίδραση των βλεφάρων, ψευδοπεμφιγοειδές του επιπεφυκότα του οφθαλμού [†] , σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη, στηθάγχη ασταθής, αίσθημα παλμών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχικό άσθμα, επιδείνωση βρογχικού άσθματος, δύσπνοια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Θωρακικό άλγος [†]

[†]Ενδέχεται δυνητικά να σχετίζεται με το συντηρητικό βενζαλκόνιο χλωριούχο που περιέχεται στο διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων λατανοπρόστης.

Όσον αφορά την τιμολόλη, αυτές είναι:

Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών 3: Μηλεϊνική Τιμολόλη (οφθαλμική χορήγηση)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, κνίδωση, εντοπισμένο και γενικευμένο εξάνθημα, κνησμό
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Απώλεια μνήμης, αϋπνία, κατάθλιψη, εφιάλτες
Διαταραχές του νευρικού	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλική ισχαιμία, ζάλη,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
συστήματος	αυξήσεις στα σημεία και συμπτώματα μυασθένειας gravis, παραισθησία, κεφαλαλγία, συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	Αποκόλληση του χοριοειδούς μετά από διηθητική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4), διάβρωση του κερατοειδούς, κερατίτιδα, διπλωπία, ευαισθησία του κερατοειδούς μειωμένη, σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού (π.χ. αίσθημα καύσου, αίσθημα νυγμού, κνησμός, δακρύρροια και ερυθρότητα), ξηροφθαλμία, πτώση του βλεφάρου, βλεφαρίτιδα, θάμβος όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θωρακικό άλγος, αρρυθμία, βραδυκαρδία, οίδημα, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Κρύα χέρια και πόδια, υπόταση, φαινόμενο Raynaud
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο που προκαλεί βρογχόσπασμο), βήχας, δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ξηροστομία, δυσγευσία, δυσπεψία, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικό εξάνθημα, εξάνθημα παρόμοιο με αυτό της ψωρίασης, παρόξυνση της ψωρίασης, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σεξουαλική δυσλειτουργία, μειωμένη γενετήσια ορμή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, κόπωση

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιπτώσεις ασβέστωσης του κερατοειδούς σε συσχέτιση με τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν φωσφορικά σε ορισμένους ασθενείς με κερατοειδείς που έχουν σημαντικές βλάβες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στον άνθρωπο όσον αφορά στην υπερδοσολογία με λατανοπρόστη/τιμολόλη.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της συστηματικής υπερδοσολογίας με τιμολόλη είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και καρδιακή ανακοπή.

Εκτός από τον οφθαλμικό ερεθισμό και την υπεραιμία του επιπεφυκότα, καμία άλλη οφθαλμική ή συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί από υπερδοσολογία με λατανοπρόστη.

Θεραπεία

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

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

Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η τιμολόλη δεν διηθείται εύκολα. Πλύση στομάχου αν χρειαστεί 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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά - β-αποκλειστές – συνδυασμοί τιμολόλης, κωδικός ATC: S01ED51

Μηχανισμός δράσης

Το Lonata αποτελείται από δύο συστατικά: λατανοπρόστη και μηλεϊνική τιμολόλη. Τα δύο συστατικά αυτά μειώνουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) 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 F2α, είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoïd 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 στην αντίσταση 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 ένας βήτα-1 και βήτα-2 (μη-εκλεκτικός) αποκλειστής 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 το 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-αδρενεργική διέγερση θεωρείται πιθανή. Η τιμολόλη δεν έχει βρεθεί να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαπερατότητα του φραγμού αίματος-υδατοειδούς σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε κουνέλια, η τιμολόλη δεν είχε επίδραση στην τοπική οφθαλμική ροή του αίματος μετά από χρόνια θεραπεία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μελέτες προσδιορισμού της πλέον κατάλληλης δοσολογίας, οφθαλμικές σταγόνες λατανοπρόστη/τιμολόλης προκάλεσαν 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 της λατανοπρόστης/τιμολόλης στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της λατανοπρόστης και της τιμολόλης όταν χορηγήθηκαν σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΕΟΠ τουλάχιστον 25 mm Hg ή υψηλότερη. Μετά από θεραπεία 2-4 εβδομάδων με τιμολόλη (μέση μείωση στην ΕΟΠ από την εισαγωγή στη μελέτη κατά 5 mm Hg), επιπρόσθετες μειώσεις κατά 3,1, 2,0 και 0,6 mm Hg παρατηρήθηκαν στη μέση ημερήσια ΕΟΠ μετά από 6 μήνες θεραπείας με λατανοπρόστη/τιμολόλη, λατανοπρόστη και τιμολόλη (δύο φορές ημερησίως), αντίστοιχα. Η επίδραση της λατανοπρόστης/τιμολόλης 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 χορήγηση της δόσης. 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 μη επαρκούς αποτελεσματικότητας του σταθερού συνδυασμού, αποτελέσματα μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση μη σταθερού συνδυασμού τιμολόλης δύο φορές ημερησίως και λατανοπρόστης μια φορά ημερησίως, μπορεί να είναι ωστόσο αποτελεσματική.

Η έναρξη της δράσης της λατανοπρόστης/τιμολόλης 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 πολλαπλές θεραπείες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Λατανοπρόστη

Απορρόφηση

Η λατανοπρόστη είναι προφάρμακο ισοπροπυλικού εστέρα, το οποίο είναι αδρανές ως έχει, αλλά μετά από υδρόλυση από εστεράσες στον κερατοειδή χιτώνα 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 διέλευσής του μέσω του κερατοειδούς χιτώνα.

Κατανομή

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 αποκλειστικά της λατανοπρόστης. 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 στο 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%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

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

Τιμολόλη

Απορρόφηση και κατανομή

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 στον κάθε οφθαλμό μία φορά ημερησίως (300 μικρογραμμάρια ημερησίως).

Βιομετασχηματισμός

Η ημιπερίοδος ζωής της τιμολόλης στο πλάσμα είναι περίπου 6 ώρες. Η τιμολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα μαζί με κάποια ποσότητα αμετάβλητης τιμολόλης.

Λατανοπρόστη/τιμολόλη

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λατανοπρόστης και της τιμολόλης, αν και παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του οξέος της λατανοπρόστης στο υδατοειδές υγρό 1-4 ώρες μετά τη χορήγηση λατανοπρόστης/τιμολόλης, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οφθαλμική καθώς και η συστηματική εικόνα ασφάλειας 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 συνδυασμό ή με ταυτόχρονη χορήγηση οφθαλμικών διαλυμάτων λατανοπρόστης και τιμολόλης.

Οι μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης με καθ' ένα από τα συστατικά δεν αποκαλύπτουν κανένα ιδιαίτερο 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 μικρογραμμάρια/κιλό σωματικού βάρους ημερησίως. Ωστόσο, η λατανοπρόστη προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα, που χαρακτηρίστηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καθυστερημένης απορρόφησης και αποβολής καθώς και από μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, σε κουνέλια, με ενδοφλέβιες δόσεις 5 μικρογραμμάρια/κιλό σωματικού βάρους ημερησίως (περίπου το 100πλάσιο της κλινικής δόσης) και άνω.

Η τιμολόλη δεν έδειξε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ούτε δυνητικό τερατογόνου δράσης σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυστεατική μακρογολογλυκερόλη 40
Χλωριούχο νάτριο
Εδετικό δινάτριο
Διένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο

Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο
Υδροχλωρικό οξύ ή/και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

In vitro μελέτες έχουν καταδείξει ότι, όταν οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν θειομερσάλη αναμιγνύονται με λατανοπρόστη, παρατηρείται κατακρήμνιση. Σε περίπτωση που τέτοιου είδους φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το Lonata, οι οφθαλμικές σταγόνες θα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα. Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε στην παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Lonata παρουσιάζεται ως διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα 2,5 ml, σε χαρτονένιο κουτί που περιέχει έναν λευκό περιέκτη πολλαπλών δόσεων 5 ml (HDPE) με αντλία (PP, HDPE, LDPE) και πράσινο κύλινδρο πίεσης και πώμα (HDPE).

Μεγέθη συσκευασίας: 1 ή 3 φιάλες ή 2,5 ml διαλύματος

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε
Δερβενακίων 6,
153 51, Παλλήνη Αττικής
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>