

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARUCOM göz damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her mililitrede:

Etkin madde:

Latanoprost	50 µg
Timolol maleat	6.83*

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür	0.2 mg
Sodyum dihidrojen fosfat, monohidrat	6.39 mg
Disodyum fosfat anhidroz	2.89 mg
Sodyum klorür	4.1 mg
Enjeksiyonluk su	1.0 ml

*5 mg/ml timolol eşdeğeri.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası

ARUCOM partikülsüz, renksiz ve şeffaf sıvıdır.

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 uygulanarak devam edilmelidir. Latanoprostun günde 1 kereden fazla kullanılması göz tansiyonu düşürücü etkisini azalttığı bilindiğinden ARUCOM günde bir kereden fazla kullanılmamalıdır.

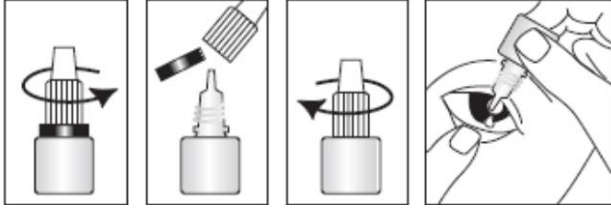
ARUCOM damlatılmadan önce kontakt lensler çıkartılmalıdır. Lensler 15 dakika sonra yeniden takılabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak aşağıdaki şekilde uygulanır.

1. Şişenin kapağını çevirerek açınız.
2. Şişenin boynundaki beyaz emniyet halkasını çıkarınız.
3. Kapağı şişeye yeniden takarak çeviriniz ve sıkıca kapandığından emin olunuz. Bunu yaptığınızda kapağın iç kısmındaki diş, damlalığın uç kısmını delecek ve damlatma için hazır olacaktır. Daha sonraki uygulamalarınızda bu işlemi tekrar etmenize gerek yoktur.
4. Parmağınızın uç bölümünü kullanarak, hasta gözünüzün alt göz kapağını aşağıya doğru yavaşça çekiniz.
5. Damlatıcının ucunu gözünüze yaklaştırıp damlatıcıyı yavaşça sıkınız ve gözünüze sadece bir damla damlatınız. Daha sonra alt göz kapağını serbest bırakınız.



6. Eğer doktorunuz her iki göz için de ilaç kullanılmasını söylemişse, aynı işlemleri diğer göz için tekrarlayınız.
7. Şişenin kapağını kapatınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlardaki güvenlik ve etkinlik saptanmadığından, ARUCOM'un bu yaş grubunda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Doz erişkin dozu ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ARUCOM aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir:

- Ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiyal astım hikayesinin de dahil olduğu reaktif havayolu hastalıkları
- Sinüs bradikardisi, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, belirgin kalp yetmezliği, kardiyojenik şok.

- ARUCOM'un bileşimde bulunan latanoprost, timolol maleat veya ürünün bileşimindeki maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sistemik etkiler

Diğer topikal uygulanan oftalmik ilaçlar gibi ARUCOM göz damlası da sistemik olarak emilebilir. İlacın bileşiminde bulunan beta adrenerjik etkili timolole bağlı olarak, Prinzmetal anginanın şiddetlenmesi, ciddi periferik ve merkezi dolaşım bozukluklarının şiddetlenmesi, bradikardi ve hipotansiyon gibi, sistemik beta blokerlerle ortaya çıkan kardiyovasküler ve pulmoner advers etkilerle aynı tipte etkiler görülebilir. Tedaviye başlamadan önce kalp yetmezliğinin kontrol altına alınmış olması gereklidir. Ciddi kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar kalp yetmezliği belirtileri için izlenmelidir ve kalp atım hızı kontrol edilmelidir. Timolol uygulamasını takiben, bronşiyal astım hastalarında bronkospazma bağlı ölüm ve nadir olarak kalp yetmezliğine bağlı ölüm vakalarını da içeren solunumla ilgili reaksiyonlar ve kardiyak reaksiyonlar bildirilmiştir.

Önemli bir operasyon öncesinde beta adrenerjik bloke edici ajanların kademeli olarak kesilmesi değerlendirilmelidir. Beta adrenerjik bloke edici ajanlar, kalbin beta adrenerjik aracılı refleks uyarıcılarına yanıt verme kabiliyetini azaltır ve bu da cerrahi girişimlerde genel anestezinin riskini artırabilir. Anestezi sırasında uzun süreli şiddetli hipotansiyon ve kalp atışını yeniden başlatma ve devam ettirme güçlüğü rapor edilmiştir. Cerrahi müdahale sırasında, beta adrenerjik bloke edici ajanların etkileri yeterli dozda adrenerjik agonistleriyle tersine çevrilebilir.

İnsülin veya oral hipoglisemik ilaç kullanan, spontan hipoglisemiye eğilimli hastalarda veya diyabetik hastalarda (özellikle de labil diyabeti olanlarda) beta-blokerler dikkatli kullanılmalıdır. Beta-blokerler akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilmektedir.

Beta-blokerlerle tedavi, hipertiroidizmin bazı semptomlarını maskeleyebilir ve tedavinin aniden kesilmesi bazı semptomların şiddetlenmesine neden olabilir.

Beta blokerlerle tedavinin nadiren miyastenia gravis veya miyasteni hastalarının (diplopi, pitoz ve jeneralize güçsüzlük gibi) kas güçsüzlüğünü şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

Anafilaktik reaksiyonlar:

Beta blokerlerle tedavi sırasında, çeşitli alerjenlere karşı atopi hikayesi veya ciddi anafilaktik reaksiyon hikayesi olan hastalar, bu alerjenlerle, tanı veya tedavi amacıyla veya rastlantısal olarak tekrarlanan karşılaşmalara daha duyarlı hale gelebilir. Bu hastalar, anafilaktik reaksiyonları tedavi etmek için uygulanan alışılmış adrenalın dozlarına yanıt vermeyebilirler. Eğer alerjik bir reaksiyon meydana gelirse, ilaç kesilmeli, uygun tedavi başlatılmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar epinefrin ile hemen acil tedavi gerektirir. Oksijen, intravenöz streoidler ve intübasyon dahil hava yollarına müdahale gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

Birlikte uygulanan tedaviler:

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

ARUCOM'un oral beta bloker ilaç alan hastalarda kullanılması halinde, intraoküler basınç üzerine veya sistemik beta blokaja bağlı olarak bilinen etkilerinde artış gözlenebilir. 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 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 perifer 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 başlangıcı tipik olarak tedavinin ilk yılı içinde, nadiren ikinci veya üçüncü yılında olur ve tedavinin dördüncü yılından 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.

Enflamatuvar, neovasküler, kronik açı kapanması veya konjenital glokomda, psö dofakik 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 ARUCOM'un 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 psö dofakik hastalarla veya maküler ödem açısından risk faktörü bulunan hastaları kapsamaktadır. ARUCOM bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Latanoprost+timolol kullanımı ile ilişkili olarak geri dönüşümü olabilen göz kapağı derisinde koyulaşma bildirilmiştir.

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

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

Kontakt lens kullanımı

ARUCOM, oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın kullanılan benzalkonyum klorür içerir. Benzalkonyum klorürün noktalı 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 ARUCOM kullanımı yakından izleme gerektirir. (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

ARUCOM, 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.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva eder. Bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Latanoprost+timolol ile spesifik ilaç etkileşimi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

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

Halen bir oral beta adrenerjik bloker ajan almakta olan hastalara latanoprost+timolol verildiğinde intraoküler basınç üzerindeki etki veya sistemik beta blokajın bilinen etkileri kuvvetlenebileceğinden iki veya daha fazla topikal beta adrenerjik bloker ajanın birlikte kullanımı önerilmez.

Latanoprost+timololün tek başına pupilla büyüklüğü üzerine hemen hemen hiç etkisi bulunmasa da, timololün adrenalin ile birlikte verilmesi halinde bazen midriazise neden olduğu bildirilmiştir.

Timolol içeren göz damlalarının oral kalsiyum kanal blokerleri, katekolamin azaltıcı ilaçlar veya beta blokerler, antiaritmikler (amiodaron ve kinidin dahil), dijital glikozidleri, parasempatomimetikler ve monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri 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 arttırabilir. 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)

ARUCOM'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar latanoprostun embriyo fetal toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

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.

Betablokerlerin sistemik kullanımı ile ilgili yapılan iyi kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda malformatif etki izlenmezken fetüslerde veya yeni doğanlarda bradikardi gibi farmakolojik etkiler gözlenmiştir.

Bu nedenlerle ARUCOM gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Timolol anne sütüne geçer. Latanoprost ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu nedenle ARUCOM emziren kadınlarda kullanılmamalı veya ilaç kullanılacaksa emzirmeye son verilmelidir.

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, insanlar için önerilen maksimum oftalmik dozdan sonraki sistemik maruziyetin 21.000 katı kadar dozlarda, 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) 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.

Latanoprost+timolol 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 $< 1/10.000$ açısından aşağıda listelenmiştir:

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Göz bozuklukları:

Çok yaygın: İris 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 derialtı doku bozuklukları:

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı

Aşağıdaki advers olaylar ARUCOM'un bileşimindeki etkin maddeleri içeren ilaçlar ile yapılan klinik çalışmalardan, spontan bildirimlerden ve mevcut literatürlerden elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

Latanoprost için bu advers olaylar şunlardır:

Enfeksiyon ve Enfestasyonlar:

Hepatik keratit

Göz bozuklukları:

Kirpik ve ayva tüylerinde 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

Sinir sistemi bozuklukları:

Sersemlik, baş dönmesi

Kardiyak bozukluklar:

Önceden hastalığı olanlarda anjinanın şiddetlenmesi, çarpıntı

Solunum sistemi, göğüs boşluğu ve mediastinal bozukluklar:

Astım, astımın kötüleşmesi, dispne

Deri ve derialtı doku bozuklukları:

Palpebral deri renginde koyulaşma

Kemik, kas iskelet ve bağ doku sistemiyle ilgili bozukluklar:

Eklem ve kas ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama yeri ile ilgili bozukluklar:

Göğüs ağrısı

Timolol için bu advers olaylar şunlardır:

Bağıışıklık sistemi ile ilgili bozukluklar:

Anjiyoödem, ürtiker, lokalize ve yaygın döküntü dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirti ve bulguları

Psikiyatrik bozukluklar:

Depresyon, hafıza kaybı, libido azalması, insomnia, kabus görme

Sinir sistemi ile ilgili bozukluklar:

Sersemlik, parestezi, serebral iskemi, serebrovasküler olay, myastenia gravis semptomlarının kötüleşmesi, bayılma

Gözle ilgili bozukluklar:

Keratitis dahil oküler iritasyon belirti ve bulguları, korneal duyarlılığın azalması ve kuru göz, kırma kusuru dahil görme ile ilgili rahatsızlıklar, çift görme, pitoz, koroidal ayrılma (filtrasyon cerrahisini takiben)

Kulak ve labirent bozuklukları:

Kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar:

Çarpıntı, aritmi, bradikardi, kardiyak arrest, kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği

Damarsal bozukluklar:

Hipotansiyon, Raynaud fenomeni, soğuk el ve ayaklar

Solunumla, göğüs boşluğu ve mediastinal bozukluklar:

Bronkospazm (özellikle önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), dispne, öksürük

Gastrointestinal sistem bozuklukları:

Bulantı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu

Deri ve derialtı dokuda bozukluklar:

Alopesi, psöriatik döküntü veya psöriazisin alevlenmesi

Genel ve uygulama yeri ile ilgili bozukluklar:

Asteni/yorgunluk, göğüs ağrısı, ödem

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonların 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 latanoprost+timolole 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. In 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, enfüzyonun sona ermesinden 4 saat sonra, tedaviye gerek olmadan ortadan kalkmıştır. Orta derecede bronşiyal astımı olan hastalarda latanoprost klinik dozunun yedi katı olan dozlarda göze topikal olarak uygulandığında, latanoprost ile bronkokonstriksiyona neden olmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

ARUCOM 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 hümanın 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 hüman üretimi, kan-aköz hüman bariyeri veya göz içi 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 psödotakik insan gözlerinin arka segmentinde floresein sızıntısını indüklememiştir.

Timolol:

Non-selektif bir β -1 ve β -2 adrenerjik reseptör blokeri olan timolol, intrinsik semptomimetik etkisi, doğrudan miyokard üzerinde depresan etkisi veya membran-stabilizasyonu etkisi bulunmayan bir ajandır. Timolol, siliyer epitelde aköz hümeür üretimini azaltarak intraoküler basıncı düşürür. Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, endojen betaadrenerjik stimülasyonun neden olduğu siklik AMP sentez oranındaki artışı baskılaması olasıdır. Timololün kan-aköz hümeür 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 koşulların bulunduğu hastalarda böyle bir etki potansiyel olarak tehlikelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4 Özel kullanım 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. İntraoküler 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 ortalama günlük intraoküler basınçta anlamlı ölçüde daha büyük düşüşler oluşturmıştır. İyi kontrollü, çift maskeli altı aylık iki klinik çalışmada, intraoküler basıncı en az 25 mm Hg veya üzeri olan hastalarda latanoprost+timololün 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 mm Hg), 6 aylık tedaviden sonra ortalama diurnal günlük intraoküler basınç değerlerinde latanoprost+timolol, latanoprost ve timolol (günde iki kez) için sırasıyla 3.1, 2.0 ve 0.6 mm Hg'lik ilave azalmalar gözlenmiştir. latanoprost+timololün 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.

ARUCOM'un 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

ARUCOM'un 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 hüümördeki 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 hüümöre geçen ilacın tümü, korneadan geçiş sırasında hidrolize uğrar. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, aköz hüümörde 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. 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 biyoyaralanımı %45'dir.

Latanoprostun asidi plazma proteinlerine %87 oranında bağlanır. 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. = 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 ve 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

Latanoprost+timolol 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 güvenlilik verileri

ARUCOM'un bileşenlerini oluşturan latanoprost ve timolol'un güvenlilik profilleri iyi bilinmektedir. Tavşanlarda latanoprost ve timololün oftalmik solüsyonlarının sabit kombinasyon şeklinde veya bileşenlerin ardı ardına kullanılması sonrası oküler veya sistemik advers olay gelişmemiştir. Timolol ve latanoprostun her biri ile yapılan güvenlilik 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.

Latanoprost

Sistemik / oküler etkiler:

Latanoprostun sistemik olduğu kadar gözle ilgili olabilecek toksik etkileri bazı hayvan türlerinde araştırılmıştır. Genel olarak, latanoprostun güvenlilik marjini, göze uygulanan klinik doz ile bunun en az 1000 misli dozunda sistemik toksisite görülen dozların arasında olup, iyi tolere edilebilen bir maddedir. Anestezi almamış olan maymunlara intravenöz olarak verilen, klinik uygulamaların 100 misli doz/kg gibi yüksek doz latanoprost, büyük bir olasılıkla kısa süreli bronkokonstriksiyona bağlı olarak ortaya çıkan solunum hızı artışına neden olmuştur. Latanoprost 500 mikrogram/kg'a varan dozlarda maymunlara intravenöz enfüzyon yolu ile uygulanmış ve kardiovasküler sistem üzerine major etkileri olmamış. Hayvan çalışmalarında, latanoprostun duyarlaştırma özellikleri bildirilmemiştir.

Tavşan veya maymunlarda 100 mikrogram/göz/gün olarak verilen dozlarda (klinik doz yaklaşık 1.5 mcg/göz/gün'dür) gözde herhangi bir toksik etki görülmemiştir. Maymunlarda klinik dozda kullanıldığında, latanoprostun intraoküler kan sirkülasyonuna etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

Kronik oküler toksisite çalışmalarında, 6 mikrogram/göz/gün olarak verilen latanoprostun palpebral fisürde artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu etki reversibl olup, klinik dozun üzerinde uygulanan dozlarda meydana gelmiştir. Ancak bu etki insanlarda gözlenmemiştir.

Karsinogenez:

Fare ve sıçanlarda yapılan karsinogenez çalışmaları sonuçları negatiftir.

Mutajenez:

Latanoprost, bakterilerdeki ters mutasyon testlerinde, fare lenfomasında gen mutasyonunda ve fare mikronükleus testinde negatif sonuç vermiştir. İn vitro olarak, insan lenfositlerinde kromozom değişiklikleri gözlenmiştir. Benzer etkiler, doğal olarak meydana gelen bir prostaglandin olan prostaglandin F_{2α} ile de gözlenmiştir; bu nedenle söz konusu etkinin bu sınıf maddelerin bir etkisi olarak kabul edilmektedir.

İlave olarak sıçanlarla yapılan genetik mutasyon ile ilgili in vitro/in vivo çalışmalar, DNA sentezini etkilememiş ve latanoprostun mutajenik potansiyelinin olmadığını ortaya koymuştur.

Teratojeniz:

Teratojenik potansiyele sahip olduğu görülmemiştir.

Timolol

Karsinogenez:

Sıçanlara oral yolla uygulama yapılan iki yıllık bir timolol maleat çalışmasında, 300 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum oftalmik dozdan sonraki sistemik maruziyetin yaklaşık 42.000 katı) uygulanan erkek sıçanlarda adrenal feokromositoma insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. İnsanlar için önerilen maksimum oftalmik dozun yaklaşık 14.000 katına eşdeğer oral dozların uygulandığı sıçanlarda benzer farklılıklar gözlenmemiştir.

Fareler üzerindeki bir yaşam boyu oral doz çalışmasında, 500 mg/kg/gün dozundaki (insanlar için önerilen maksimum oftalmik dozdan sonraki sistemik maruziyetin yaklaşık 71.000 katı) dişi farelerde benign ve malign pulmoner tümörler, benign rahim polipleri ve meme adenokarsinomlarının insidansında istatistiksel olarak anlamlı artışlar olmuştur; ancak bu durum 5 veya 50 mg/kg/gün dozunda (insanlar için önerilen maksimum oftalmik dozdan sonraki sistemik maruziyetin sırasıyla yaklaşık 700 veya 7.000 katı) geçerli değildir. Ardışık bir çalışmada ölüm sonrası dişi farelerin sadece rahim ve akciğerleri incelenmiş 500 mg/kg/gün dozunda, pulmoner tümörlerin insidansında yine istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Meme adenokarsinomlarının görülme oranındaki artış, oral yoldan 5 veya 50 mg/kg/gün dozlarında değil, 500 mg/kg/gün dozunda timolol maleat uygulanan dişi farelerde meydana gelen serum prolaktin düzeyi artışlarıyla ilişkilendirilmiştir. Kemirgenlerdeki meme adenokarsinomları insidansındaki artış serum prolaktin düzeylerini yükselten bazı diğer terapötik ajanların uygulanmasıyla ilişkilendirilmiş, ancak insanlarda serum prolaktin düzeyleri ile meme tümörleri arasında herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir.

Mutajenez:

In vivo (fare) mikronükleus testinde ve sitogenetik tayininde (800 mg/kg'a kadar dozlar) ve *in vitro* neoplastik hücre transformasyonu tayininde (100 mikrogram/mL'ye kadar) timolol maleat, mutajenik potansiyelden yoksun bulunmuştur. Ames testlerinde kullanılan en yüksek timolol maleat konsantrasyonları (5.000 veya 10.000 mcg/plaka), TA100 test suşunda (7 replike tayininde) gözlenen, ancak diğer üç suşta gözlenmeyen, istatistiksel olarak anlamlı revertant artışlarıyla ilişkili bulunmuştur. TA100 test suşuyla yapılan tayinlerde tutarlı bir doz cevabı ilişkisi gözlenmemiştir ve test revertantlarının kontrol revertantlarına oranı 2'ye ulaşmamıştır. 2'lik bir oran genellikle pozitif Ames testi kriteri olarak kabul edilir.

Teratojenez:

Fareler, sıçanlar ve tavşanlar üzerinde 50 mg/kg/güne (insanlar için önerilen maksimum oftalmik dozdan sonraki sistemik maruziyetin 7.000 katı) kadar oral dozlarda timolol maleat ile yapılan teratojenite çalışmaları, fetal malformasyonlara dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır. Sıçanlarda bu doz ile gecikmeli fetal kemikleşme gözlenmiş olmasına karşın, yavruların doğum sonrası gelişimi üzerinde herhangi bir advers etki olmamıştır. 1000 mg/kg/gün dozları (insanlar için önerilen maksimum oftalmik dozdan sonraki sistemik maruziyetin 142.000 katı) farelerde maternotoksik doz haline gelmiş ve fetal rezorpsiyonların

sayısında artışa yol açmıştır. İnsanlar için önerilen maksimum oftalmik dozdan sonraki sistemik maruziyetin 14.000 katı dozlarda, bu kez belirgin maternotoksiste olmaksızın, tavşanlarda da fetal rezorpsiyonlarda artış görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Benzalkonyum klorür

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Disodyum fosfat anhidroz

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Ambalaj açılmadan önce: 24 ay

Ambalaj açıldıktan sonra: 4 hafta

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Ambalaj açılmadan önce 2-8°C arasında buzdolabında, ışıktan koruyarak saklayınız.

Ambalaj açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, HDPE emniyet halkalı vidalı kapaklı, LDPE kendinden damlalıklı, LDPE şeffaf plastik şişede 2.5 ml çözelti (1 adet).

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

Bausch & Lomb Sağlık ve Optik Ürünleri Ticaret A.Ş
Metrocity İş Merkezi
Büyükdere Cad. Kırgülü Sok.No:4 K:3
Esentepe Şişli/İstanbul

Tel: 0 212 371 82 00

Faks: 0 212 283 03 30

8. RUHSAT NUMARASI

2015/842

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2015

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

25.02.2016