

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Latacomp 50 mikrogram/ml och 5 mg/ml ögondroppar, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost och 6,8 mg timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

Hjälpämne med känd effekt: Bensalkoniumklorid 0,2 mg/ml, fosfater 6,4 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning

Lösningen är en klar, färglös vätska.

pH 5,5-6,5, osmolaritet 270-330 mOsmol/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av det intraokulära trycket (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom och okulär hypertension, vilka inte svarar tillräckligt på topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna (inklusive äldre)*

Rekommenderad behandling är en droppe dagligen i det sjuka ögat/ögonen.

Om ett doseringstillfälle hoppats över skall behandlingen fortsätta nästa dag enligt det normala schemat. Doseringen bör ej överstiga en droppe dagligen i det sjuka ögat.

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar har ännu inte fastställts.

##### Administreringsätt

Kontaktlinser ska avlägsnas före administrering av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter (se avsnitt 4.4).

Om mer än ett ögonpreparat används bör preparaten ges med minst 5 minuters mellanrum.

Nasolakrimal ocklusion eller slutna ögonlock under 2 minuter, reducerar det systemiska upptaget. Detta kan resultera i en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökning av den lokala effekten.

#### 4.3 Kontraindikationer

Latacomp är kontraindicerat för patienter med:

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinussyndromet, sino-atriellt block, andra eller tredje gradens atrioventrikulärt block som inte kontrolleras med en pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Systemiska effekter

Liksom för andra topikalt administrerade preparat för oftalmiskt bruk absorberas Latacomp systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära och pulmonella biverkningar som med systemiska betablockerare uppkomma. Incidensen för systemiska biverkningar vid topikal oftalmisk administrering är lägre än vid systemisk administration. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

##### Hjärtat

Innan behandling med betablockerare påbörjas till patienter med hjärt-kärlsjukdomar (som kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör en noggrann bedömning göras och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör följas noggrant avseende tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Betablockerare bör endast användas med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block grad I med anledning av dess negativa effekt på överledningstiden.

Hjärtssymtom samt enstaka dödsfall i samband med hjärtsvikt har rapporterats efter administrering av timolol.

##### Blodkärl

Patienter med allvarliga cirkulatoriska störningar/sjukdomar (t.ex. allvarliga former av Raynauds sjukdom eller Raynauds fenomen) bör behandlas med försiktighet.

##### Andningsvägar

Luftvägsreaktioner, inkluderande dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av oftalmiska betablockerare. Latanoprost/timolol bör administreras med försiktighet till patienter med mild eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

##### Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med dåligt kontrollerad diabetes eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi. Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

##### Korneal sjukdom

Topikalt administrerade betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

##### Andra betablockerande medel

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som står på ett systemiskt verkande betablockerande medel. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot en rad olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

### Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats i samband med behandling med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol, acetazolamid).

### Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av beta-agonister t.ex. adrenalin kan blockeras av oftalmiskt administrerade betablockerare. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med timolol.

### Samtidig behandling

Timolol kan interagera med andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

### Andra prostaglandinanaloger

Samtidig behandling med två eller flera prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Förändrad irispigmentering

Latanoprost kan gradvis förändra ögats färg genom en ökning av det bruna pigmentet i iris. I likhet med erfarenheten från behandling med latanoprost ögondroppar observerades en ökad irispigmentering hos 16-20 % av de patienter som behandlades med latanoprost/timolol upp till 1 år (baserat på fotografier). Denna effekt har framför allt observerats hos patienter med melerade ögon, dvs grön-bruna, gul-bruna eller blå/grå-bruna. Färgförändringen beror på ett ökat melanininnehåll i irisstromats melanocyter. Vanligtvis breder det bruna pigmentet ut sig runt pupillen koncentriskt mot periferin, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Hos patienter med homogent blå, grå, gröna eller bruna ögon har färgförändringen noterats endast i ett fåtal fall under två års behandling med latanoprost i kliniska prövningar.

Färgförändringen uppträder långsamt och upptäcks först efter månader eller år. Den har inte haft samband med andra symptom eller patologiska förändringar.

Efter avbruten behandling har ingen ytterligare förändring skett, men den förändrade irisfärgen kan vara bestående.

Irisnaevi och fräknar påverkas ej av behandlingen.

Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren i övrigt har inte noterats, men behandlade patienter bör undersökas regelbundet. Beroende på den kliniska situationen kan behandlingen avbrytas om ökad irispigmentering uppträder.

Innan behandling påbörjas skall patienten informeras om möjligheten att irisfärgen förändras. Behandling av personer med ensidigt glaukom kan resultera i permanent heterokromia iridis.

### Förändringar av ögonlock och ögonfransar

Mörkfärgning av ögonlocken, som kan vara reversibel, har rapporterats vid användning av latanoprost. Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat. Förändringarna omfattar ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar eller hår, samt felriktade ögonfransar. Förändringen av ögonfransarna går tillbaka när behandlingen sätts ut.

### Glaukom

Det finns ingen erfarenhet av behandling med latanoprost vid inflammatoriskt, neovaskulärt eller kongenitalt glaukom, trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki eller pigmentglaukom.

Latanoprost har ingen eller obetydlig effekt på pupillen, men det saknas erfarenhet från behandling av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Tills ytterligare erfarenheter har erhållits rekommenderas att behandling med latanoprost/timolol vid ovanstående tillstånd sker först efter noggrant övervägande.

#### Herpetisk keratit

Latanoprost ska användas med försiktighet till patienter med herpetisk keratit i anamnesen och bör undvikas vid fall av aktiv keratit orsakad av herpes simplex och till patienter som har haft återkommande herpetisk keratit i samband med prostaglandinanaloger.

#### Makulaödem

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem (CME), har rapporterats under behandling med latanoprost. Dessa fall har vanligen berört patienter med afaki eller pseudofaki med rupturerad bakre linskapsel, eller andra kända riskfaktorer för makulaödem. Latanoprost/timolol bör ges först efter noggrant övervägande till dessa patienter.

#### Hjälpämnen

##### *Bensalkoniumklorid*

Latacomp innehåller bensalkoniumklorid, som är ett vanligt konserveringsmedel i ögonläkemedel. Bensalkoniumklorid kan absorberas av mjuka kontaktlinser och kan missfärga dem. Linserna bör därför tas ut innan användning av detta läkemedel, men kan återinsättas efter 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Bensalkoniumklorid har rapporterats kunna orsaka ögonirritation, symtom på torra ögon, och kan påverka tårfilm och hornhinna. Latacomp ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon samt hos patienter där hornhinnan är skadad. Patienter bör monitoreras vid långvarig användning.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med latanoprost/timolol.

Paradoxal höjning av intraokulärt tryck har rapporterats vid samtidig användning av två prostaglandinanaloger för ögonbruk. Användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas därför inte.

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotension och/eller påtaglig bradykardi när ögondroppar innehållande betablockerare ges tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmimedel (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika och guanetidin.

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t ex minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol. Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när latanoprost/timolol ges till patienter som står på ett oralt beta-adrenergt blockerande läkemedel, och användning av två eller fler topikala beta-adrenerga blockerande medel rekommenderas inte.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen när oftalmiskt administrerade betablockerare givits tillsammans med adrenalin (epinefrin).

Den hypertensiva reaktionen vid plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas vid intag av betablockerare.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av läkemedel mot diabetes. Betablockerare kan maskera tecknen och symptomen på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

###### *Latanoprost*

Det finns inga adekvata data från användning av latanoprost på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

###### *Timolol*

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med timolol saknas. Timolol skall inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör noga övervakas under dess första dagar i livet om Latacomp ges under graviditeten och fram till förlossningen.

Följaktligen bör inte Latacomp användas under graviditet (se avsnitt 5.3).

##### Amning

Betablockerare utsöndras i bröstmjölkl. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjölkl så låg att inga kliniska symtom på betablockad kan uppkomma hos barnet. För att minska systemiskt upptag, se avsnitt 4.2.

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över i modersmjölken.

Latacomp bör därför inte användas av ammande mödrar.

##### Fertilitet

Varken latanoprost eller timolol har visats ha någon effekt på mäns eller kvinnors fertilitet i djurstudier (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Latacomp har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom andra ögonpreparat kan användning av ögondroppar tillfälligt ge upphov till dimsyn.. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

För latanoprost hänför sig majoriteten av biverkningarna till det okulära systemet. Data från förlängnings-fasen av de pivotala studierna av latanoprost/timolol, visade att 16-20 % av patienterna utvecklade irispigmentering som kan bli permanent. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4). Andra okulära biverkningar är generellt övergående och uppstår vid dosadministrering.

För timolol är de allvarligaste biverkningarna systemiska till sin natur och inkluderar bradykardi, arytm, kronisk hjärtinsufficiens, bronkospasm och allergiska reaktioner. Liksom för andra topiskt administrerade oftalmiska läkemedel absorberas timolol till systemcirkulationen. Detta kan orsaka

biverkningar som liknar de som kan ses för systemiska betablockerare. Incidensen för systembiverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än vid systemisk administrering. De uppräknade biverkningarna inkluderar reaktioner som observerats inom klassen oftalmologiska betablockerare.

Behandlingsrelaterade biverkningar förekommande i kliniska studier med latanoprost och timolol listas nedan.

Biverkningarna är klassificerade enligt frekvens: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  och  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1000$  och  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  och  $< 1/1000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1. Biverkningar i studier med latanoprost/timolol**

| Organsystem                        | Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) | Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                                           | Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )                                           |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrala och perifera nervsystemet |                                |                                                                                               | Huvudvärk                                                                              |
| Ögon                               | Hyperpigmentering av iris      | Ögonsmärta, ögonirritation (inklusive sveda, brännande känsla, klåda, främmande kroppskänsla) | Korneala störningar, konjunktivit, blefarit, hyperemi i ögat, dimsyn, ökad lakrimation |
| Hud och subkutan vävnad            |                                |                                                                                               | Utslag, klåda                                                                          |

Ytterligare biverkningar har rapporterats i samband med användning av de individuella komponenterna i latanoprost/timolol antingen i kliniska studier, spontanrapporter eller i tillgänglig litteratur.

För latanoprost är dessa:

**Tabell 2. Biverkningar av latanoprost**

| Organsystem                             | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer           | Herpetisk keratit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Centrala och perifera nervsystemet      | Yrsel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ögon                                    | Ögonfrans- och vellushårförändringar (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar), punktat keratit, periorbitalt ödem, irit, uveit, makulaödem inklusive cystiskt makulaödem, torra ögon, keratit, kornealt ödem, korneala erosioner, trichiasis, iriscysta, fotofobi, förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksåran, ögonlocksödem, lokaliserad hudreaktion på ögonlocken, pseudopemfigoid i bindhinnan*, mörkfärgning av ögonlockshuden |
| Hjärtat                                 | Angina, instabil angina, hjärklappning                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Astma, förvärrad astma, dypné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Magtarmkanalen                          | Illamående**, kräkningar**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv   | Myalgi, artralgi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                             |              |
|-------------------------------------------------------------|--------------|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Bröstsmärtor |
|-------------------------------------------------------------|--------------|

\*Kan eventuellt ha samband med konserveringsmedlet bensalkoniumklorid.

\*\*Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning med den uppskattade frekvensen mindre vanlig.

För timolol är dessa:

**Tabell 3: Biverkningar av tiomololmaleat (okulär administrering)**

| Organsystem                                                 | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunsystemet                                               | Systemiska allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria, lokaliserade och generaliserade utslag, pruritus                                                                                                                                     |
| Metabolism och nutrition                                    | Hypoglykemi                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Psykiska störningar                                         | Minnesförlust, insomni, depression, mardrömmar, hallucinationer                                                                                                                                                                                                              |
| Centrala och perifera nervsystemet                          | Cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi, yrsel, förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis, parestesi, huvudvärk, synkope                                                                                                                                          |
| Ögon                                                        | Koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4), korneal erosion, keratit, diplopi, minskad korneal känslighet, tecken och symtom på okulär irritation (t.ex. brännande, stickande, kliande känsla, tårflöde och röda ögon), torra ögon, ptos, blefarit, dimsyn |
| Öron och balansorgan                                        | Tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hjärtat                                                     | Hjärtstopp, hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, kronisk hjärtsvikt, bröstsmärta, arytm, bradykardi, ödem, hjärklappning                                                                                                                                                     |
| Blodkärl                                                    | Kalla händer och fötter, hypotoni, Raynauds fenomen                                                                                                                                                                                                                          |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     | Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), hosta, dyspné                                                                                                                                                                              |
| Magtarmkanalen                                              | Buksmärta, kräkning, diarré, muntorrhet, dysgeusi, dyspepsi, illamående                                                                                                                                                                                                      |
| Hud och subkutan vävnad                                     | Hudutslag, psoriasisutslag, förvärrad psoriasis, alopeci                                                                                                                                                                                                                     |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | Myalgi                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Sexuell dysfunktion, minskad libido                                                                                                                                                                                                                                          |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Asteni, trötthet                                                                                                                                                                                                                                                             |

#### *Fosfater*

Mycket sällsynta fall av förkalkning av hornhinnan har associerats med användningen av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med redan betydande skada på hornhinnan.

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan). Läkemedelsverket

## 4.9 Överdoser

Inga data finns att tillgå beträffande överdosering av latanoprost/timolol hos människa.

### Symtom

Symptom på systemisk överdosering av timolol är följande: bradykardi, hypotension, bronkospasm och hjärtstillestånd.

Förutom okulär irritation och konjunktival hyperemi är inga okulära eller systemiska effekter kända vid lokal överdosering av latanoprost.

### Behandling

Om symptom på överdosering uppträder bör behandlingen vara symptomatisk och understödjande. I händelse av oavsiktligt oralt intag kan följande information vara av värde:

Studier har visat att timolol ej är dialyserbart. Om befogat ventrikeltömning.

Latanoprost metaboliseras i stor utsträckning via första passage effekten genom levern. Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga gav inga symptom, men en dos på 5,5–10 mikrogram/kg resulterade i illamående, buksmärtor, yrsel, matthet, blodvallningar och svettningar. Dessa effekter var svaga till måttliga och avtog utan behandling inom 4 timmar efter avslutad infusion.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska betablockerare – timolol, kombinationer.  
ATC-kod: S01ED51

### Verkningsmekanism

Latacomp består av två komponenter: latanoprost och timololmaleat. Båda sänker ett förhöjt intraokulärt tryck (IOP) genom olika verkningsmekanismer. Den kombinerade effekten leder till förstärkt sänkning av IOP jämfört med respektive komponent var för sig.

Latanoprost, en analog till prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , är en selektiv prostanoid FP-receptor-agonist, som sänker IOP genom att öka utflödet av kammarvatten. Huvudmekanismen utgörs av ökat uveoskleralt avflöde. Dessutom har en viss ökning av utflödeskapaciteten (en minskning av utflödesmotståndet trabekelverket) rapporterats hos människa. Latanoprost saknar effekt på kammarvatten-produktionen, på blod-kammarvattenbarriären och på den intraokulära blodcirkulationen. Kronisk latanoprostbehandling av apor som genomgått extrakapsulär linsextraktion påverkade inte de retinala blodkärlen vid fluoresceinangiografi. Vid korttidsbehandling av pseudofaka patienter har latanoprost inte orsakat fluoresceinläckage från retinala blodkärl.

Timolol är en beta-1- och beta-2-adrenerg (icke-selektiv) receptorblockerare som inte har någon signifikant sympatomimetisk, direkt myokardiedepressiv eller membranstabiliserande verkan. Timolol sänker IOP genom att minska bildningen av kammarvatten i det ciliära epitelet. Den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd, men sannolikt föreligger en hämning av den ökade syntesen av cykliskt AMP som orsakas av endogen beta-adrenerg stimulans. Timolol påverkar inte blod-kammarvattenbarriärens permeabilitet för plasmaproteiner i någon signifikant grad. Hos kaniner hade timolol ingen effekt på det regionala okulära blodflödet efter kronisk behandling.



## Farmakodynamisk effekt

### *Klinisk effekt och säkerhet*

I dositeringsstudier gav latanoprost/timolol en signifikant större genomsnittlig sänkning av ögontrycket över dagen jämfört med latanoprost och timolol en gång dagligen som monoterapi. I två välkontrollerade, dubbelblinda kliniska sexmånadersstudier jämfördes den ögontryckssänkande effekten av latanoprost/timolol med latanoprost respektive timolol som monoterapi på patienter med ett IOP på minst 25 mmHg. Efter en 2-4 veckors run-in period med timolol (genomsnittlig sänkning av IOP på 5 mmHg från inklusion), observerades ytterligare minskning av genomsnittliga ögontrycket över dagen på 3,1, 2,0 och 0,6 mmHg efter 6 månaders behandling med latanoprost/timolol, latanoprost respektive timolol (två gånger dagligen). Den ögontryckssänkande effekten av latanoprost/timolol kvarstod under en öppen förlängning av dessa studier under 6 månader.

Existerande data tyder på att den ögontryckssänkande effekten kan vara större med kvälldosering än med morgondosering. När man överväger rekommendation av antingen morgon- eller kvälldosering bör bedömningen av patientens livsstil och förmodad compliance göras.

Resultat från studier indikerar att behandling med latanoprost en gång dagligen kombinerat med timolol två gånger dagligen kan vara effektivt även i de fall där behandlingen med den fasta kombinationen har otillräcklig effekt.

Sänkningen av ögontrycket av latanoprost/timolol börjar inom en timme och maximal effekt erhålls inom sex till åtta timmar. Adekvat trycksänkande effekt kvarstår upp till 24 timmar vid upprepad dosering.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Latanoprost

#### *Absorption*

Latanoprost är en isopropylester prodrug som själv är inaktiv men som hydrolyseras av esteraser i hornhinnan till sin syraform och blir biologiskt aktiv. Prodrugen absorberas väl av kornea. Allt läkemedel som når kammarvattnet har hydrolyserats under den korneala passagen.

#### *Distribution*

Humanstudier med topikal administrering av latanoprost tyder på att högsta koncentrationen i kammarvattnet, ca 15-30 ng/ml, uppträder efter ca 2 timmar. Efter topikal administrering till apa distribueras latanoprost framför allt i det främre segmentet, konjunktiva och ögonlocken.

Syraformen av latanoprost har en plasma-clearance på 0,40 l/h/kg och en liten distributionsvolym, 0,16 l/kg, vilket medför en kort halveringstid i plasma, 17 minuter. Efter topikal okulär administrering är den systemiska biotillgängligheten hos syraformen av latanoprost 45 %. Syraformen av latanoprost har en plasmaproteinbindning på 87 %.

#### *Metabolism och eliminering*

Syraformen av latanoprost metaboliseras praktiskt taget inte alls i ögat. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. I djurstudier utövar huvudmetaboliterna 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetranor-formerna ingen eller endast svag biologisk aktivitet, och utsöndring sker primärt via urinen.

### Timolol

#### *Absorption och distribution*

Den maximala koncentrationen av timolol i kammarvatten uppnås omkring 1 timme efter topikal administrering av ögondroppar. En del av dosen absorberas systemiskt. Maximal plasmakoncentration

på 1 ng/ml uppnås 10-20 minuter efter topikal administrering av en ögondroppe till vardera ögat en gång dagligen (300 mikrogram/dag).

#### *Metabolism*

Halveringstiden för timolol i plasma är omkring 6 timmar. Timolol metaboliseras i stor utsträckning i levern.

#### *Eliminering*

Metaboliterna utsöndras tillsammans med oförändrat timolol via urinen.

#### Latanoprost/timolol

#### *Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande*

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan latanoprost och timolol har observerats, även om en 2-faldig ökning av koncentrationen av syraformen av latanoprost i kammarvatten observerades 1-4 timmar efter administrering av latanoprost/timolol jämfört med latanoprost i monoterapi.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den okulära och systemiska säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna är väl fastställd. Inga negativa okulära eller systemeffekter har observerats hos kanin som behandlats topikalt med den fasta kombinationen eller med samtidigt tillförsel av latanoprost och timolol. Studier gällande farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogenicitet som gjorts på de båda komponenterna har inte indikerat några särskilda risker för människa. Latanoprost påverkade inte sår läkningen i kornea hos kanin. Vid administrering av timolol mer än en gång dagligen hämmades dock denna process i kanin- och apöga.

Latanoprost har ej konstaterats påverka fertiliteten hos han- och honråttor och har ej heller visat teratogena effekter hos råttor och kanin. Ingen embryotoxicitet har observerats hos råttor efter intravenös administrering av doser upp till 250 mikrogram/kg/dag. Latanoprost orsakade dock embryofetal toxicitet i form av en ökad incidens av sen resorption och abort, samt av minskad fostervikt hos kanin vid intravenösa doser på 5 mikrogram/kg/dag (ungefär 100 gånger den kliniska dosen) och högre. Timolol visade inga effekter på fertiliteten hos råttor eller teratogena effekter hos mus, råttor och kanin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Bensalkoniumklorid  
Natriumdivätefosfatdihydrat  
Dinatriumvätefosfat dodekahydrat  
Renat vatten  
Natriumhydroxid för justering av pH  
Saltsyra för justering av pH

### **6.2 Inkompatibiliteter**

*In vitro*-studier har visat att en utfällning sker när ögondroppar innehållande tiomersal blandas med latanoprost/timolol. Om sådana läkemedel används samtidigt med Latacomp bör ögondropparna ges med minst 5 minuters mellanrum.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Efter första öppnandet: 28 dagar. Förvaras vid högst 25 °C.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Transparenta LDPE-flaskor med transparenta droppinsatser av LDPE och vita skruvlock av HDPE.

Förpackningsstorlekar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB

Box 1070

Helsingborg

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

46423

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2011-12-02

Datum för förnyat godkännande: 2015-11-25

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-03-30