

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fixopost 50 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller latanoprost 50 mikrogram och timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

En droppe innehåller cirka 1,5 mikrogram latanoprost och 0,15 mg timolol.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml ögondroppar innehåller 50 mg makrogolglycerolhydroxistearat (hydrogenerad polyoxylricinolja).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Svagt gul och pärlemorskimrande lösning, praktiskt taget fri från partiklar.

pH: 5,7–6,2

Osmolalitet: 300-340 mosmol/kg

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fixopost är indicerad för sänkning av intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna (inklusive äldre) patienter med öppenvinkelglaukom och okulär hypertension, vilka inte svarar tillräckligt på topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

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

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

Doseringen bör inte överstiga en droppe dagligen i det påverkade ögat/ögonen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Fixopost för barn och ungdomar har inte fastställts.

Administreringssätt

Okulär användning.

För att undvika eventuell systemisk absorption rekommenderas, som för alla ögondroppar, att man komprimerar tårkanalen vid mediala ögonvrån (punktal ocklusion) under två minuter. Detta bör göras omedelbart efter administreringen av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägsnas före administrering av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används bör dem ges med minst fem minuters mellanrum.

En endosbehållare innehåller tillräckligt med ögondroppar för att behandla båda ögonen.

Endast för engångsbruk.

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller något konserveringsmedel. Lösningen i en endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet för behandling av det påverkade ögat/ögonen. Eftersom lösningens sterilitet inte kan bibehållas efter att endosbehållaren har öppnats, ska eventuellt överbliven lösning kastas bort omedelbart efter administreringen.

Patienter ska instrueras:

- att undvika kontakt mellan pipettens spets och ögat eller ögonlocken,
- att använda ögondropparna omedelbart efter öppnandet av endosbehållaren och att slänga behållaren efter användning,
- att förvara de öppnade endosbehållarna i påsen.

4.3 Kontraindikationer

Fixopost är kontraindicerat för patienter med:

- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sick-sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

Liksom för andra ögondroppar absorberas Fixopost systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, lung- och andra biverkningar som har setts med systemiska betaadrenerga blockerare förekomma. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör behandling med betablockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid ska betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

Symtom från hjärtat och enstaka dödsfall förknippad med hjärtsvikt har rapporterats efter administrering av timolol.

Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbingar/sjukdomar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) ska behandlas med försiktighet.

Sjukdomar i andningsvägarna

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare. Fixopost ska användas med försiktighet till patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare ska administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med labil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Hypertyreoidism

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Korneal sjukdom

Oftalmiska betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan ska 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 redan använder betablockerare oralt. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter.

Samtidig behandling

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

Andra prostaglandinanaloger

Samtidig användning av två eller flera prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat 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 upprepade 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 hos patienter som behandlats med läkemedel som hämmar produktionen av kammarvatten i ögat (t ex timolol, acetazolamid).

Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av β -agonister, t.ex. adrenalin, kan blockeras av betablockerande oftalmiska preparat. Narkosläkaren ska därför informeras om patienten behandlas med timolol.

Förändring av 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 (baserat på fotografier) som behandlades i upp till 1 år med referensprodukten som innehöll både latanoprost och timolol samt konserveringsmedel. Denna effekt har framför allt observerats hos patienter med melerade ögon, d.v.s. grönbruna, gulbruna eller blå/gråbruna, och beror på ökat melanininnehåll i irisstromats melanocyter. Den bruna pigmenteringen runt pupillen sprider sig vanligtvis koncentriskt mot periferin i drabbade ögon, men hela iris eller delar

av den kan bli mer brunaktig. Hos patienter med homogent blå, grå, gröna eller bruna ögon har färgförändringen endast noterats i ett fåtal fall under två års behandling med latanoprost i kliniska prövningar.

Färgförändringen i iris sker långsamt och är kanske inte märkbar förrän efter flera månader eller år och det har inte associerats med andra symtom eller patologiska förändringar.

Ingen ytterligare ökning av brunt irispigment har observerats efter avslutad behandling, men den resulterande färgförändringen kan vara permanent.

Varken irisnaevi eller irisfräknar har påverkats av behandlingen.

Ansamling av pigment i trabekelverket eller någon annanstans i den främre kammaren har inte observerats, men patienter bör undersökas regelbundet och beroende på den kliniska situationen kan behandlingen avbrytas om ökad irispigmentering uppträder.

Innan behandling påbörjas ska patienterna informeras om möjligheten att ögonfärgen förändras. Ensidig behandling kan resultera i permanent heterokromi.

Förändring av ögonlock och ögonfransar

Mörkfärgning av huden i ögonlocken, som kan vara reversibel, har rapporterats vid användning av latanoprost.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat. Dessa förändringar omfattar ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar eller hår och missriktad tillväxt av ögonfransar. Fransförändringar är reversibla efter utsättande av behandling.

Glaukom

Det finns ingen dokumenterad erfarenhet av latanoprost vid inflammatoriskt, neovaskulärt eller kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom vid pseudofaki eller i pigmentglaukom. Latanoprost har ingen eller liten effekt på pupillen, men det saknas dokumenterad erfarenhet från behandling av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Tills ytterligare erfarenhet har erhållits rekommenderas därför Fixopost att användas med försiktighet vid dessa tillstånd.

Herpeskeratit

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

Makulaödem

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem, har rapporterats under behandling med latanoprost. Dessa fall har vanligen berört patienter med afaki eller pseudofaki med rupturerad bakre linskapsel, eller patienter med kända riskfaktorer för makulaödem. Fixopost ska användas med försiktighet till dessa patienter.

Hjälpämnen

Fixopost innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (hydrogenerad polyoxylricinolja) som kan orsaka hudreaktioner. Inga säkerhetsdata från långtidsanvändning finns för närvarande tillgängliga för detta hjälpämne.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Fixopost.

Det har rapporterats om paradoxala förhöjningar i intraokulärt tryck efter samtidig oftalmisk administrering av två prostaglandinanaloger. Därför rekommenderas inte användning av två eller flera prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat.

Det är möjligt additiva effekter som leder till hypotoni och/eller påtaglig bradykardi uppstår när oftalmiska lösningar som innehåller betablockerare ges tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmika (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 av systemisk betablockad kan förstärkas när Fixopost ges till patienter som redan står på ett oralt betaadrenergt blockerande medel, och användning av två eller fler topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte.

Mydriasis har vid enstaka tillfällen rapporterats vid samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin).

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

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetiska läkemedel. Betablockerare kan maskera tecken och symtom 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

Det finns inga adekvata data för användning av timolol på gravida kvinnor. Timolol ska 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 administreras oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t ex bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos den nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om Fixopost administreras fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noga under dess första dagar i livet.

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

Amning

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar blir dock mängden som utsöndras i bröstmjolk troligen 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.

Fixopost ska därför inte användas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Varken latanoprost eller timolol har i djurstudier visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fixopost har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Användning av ögondroppar kan tillfälligt orsaka dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

För latanoprost är majoriteten av biverkningarna relaterade till det okulära systemet. Data från förlängningsfasen i de pivotala studier av den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol-referensprodukten, visade att 16–20 % av patienterna utvecklade ökad 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 av sin natur och inkluderar bradykardi, arytm, kongestiv hjärtsvikt, bronkospasm och allergiska reaktioner.

Liksom andra topiskt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas timolol till den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande biverkningar som ses för systemiska betablockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter topisk oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering. Listade biverkningar inkluderar reaktioner som observerats inom klassen av oftalmologiska betablockerare.

Behandlingsrelaterade biverkningar förekommande i kliniska studier med den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol-referensprodukten listas nedan.

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

Tabell 1: Biverkningar som observerats i kliniska studier

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk
Ögon	Hyperpigmentering av iris	Ögonsmärta, ögonirritation (inklusive sveda, brännande känsla, klåda, främmande kroppskänsla i ögat)	Korneala störningar, konjunktivit, blefarit, hyperemi i ögat, dimsyn, ökad lakrimation
Hud och subkutan vävnad			Utslag, pruritus

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

För latanoprost är dessa:

Tabell 2: Biverkningar av latanoprost

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Herpeskeratit
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 ögonlocksfåran, ögonlocksödem, lokaliserad hudreaktion på ögonlocken, bindhinnans pseudopemfigoid, mörkfärgning av ögonlockshuden
Hjärtat	Angina, instabil angina, hjärtklappning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Astma, förvärrad astma, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärtor

För timolol är dessa:

Tabell 3: Biverkningar av timololmaleat (okulär administrering)

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	Systemiska allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria, lokalt och utbrett utslag, pruritus
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi
Psykiska störningar	Minnesförlust, insomni, depression, mardrömmar, hallucination
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 känsla, sveda, klåda, tårflöde och röda ögon), torra ögon, ptos, blefarit, dimsyn
Öron och balansorgan	Tinnitus
Hjärtat	Hjärtstillestånd, hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, kongestiv hjärtsvikt, bröstsmärta, arytm, bradykardi, ödem, hjärtklappning
Blodkär	Kalla händer och fötter, hypotoni, Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), hosta, dyspné
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkning, diarré, muntorrhet, dysgeusi, dyspepsi, illamående

Tabell 3: Biverkningar av timololmaleat (okulär administrering)

Organsystem	Biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, psoriasis liknande utslag, förvärrad psoriasis, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion, minskad libido
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, trötthet

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
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga data finns att tillgå beträffande överdosering av Fixopost hos människa.

Symtomen

Symtom på systemisk överdosering av timolol är följande: bradykardi, hypotoni, bronkospasm och hjärtstillestånd.

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

Behandling

Om symtom av överdosering uppträder ska behandlingen vara symtomatisk och understödjande.

Om ögondropparna av misstag intas peroralt kan följande information vara av värde:

Studier har visat att timolol inte är dialyserbart.

Ventrikeltömning om befogad.

Latanoprost metaboliseras i stor utsträckning via första passage-effekten genom levern. Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga gav inga symtom, men en dos på 5,5–10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärtor, yrsel, trötthet, blodvallningar och svettningar. Dessa effekter var milda 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

Fixopost består av två komponenter: latanoprost och timololmaleat. Dessa två komponenter sänker ett förhöjt intraokulärt tryck (IOP) genom olika verkningsmekanismer och 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 (minskning av resistens i trabekulär utflöde) rapporterats hos människa. Latanoprost har ingen signifikant effekt på kammarvatten-produktionen, blod-kammarvattenbarriären eller den intraokulära blodcirkulationen. Kronisk latanoprostbehandling av apor, som genomgått extrakapsulär linsextraktion, visade sig inte vid fluoresceinangiografi påverka de retinala blodkärlen. Korttidsbehandling med latanoprost har inte orsakat fluoresceinläckage från retinala blodkärl hos pseudofaka patienter.

Timolol är en β_1 - och β_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 har inte visat sig signifikant påverka blod-kammarvattenbarriärens permeabilitet för plasmaproteiner. Hos kaniner hade timolol ingen effekt på det regionala okulära blodflödet efter kronisk behandling.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

I dositreringsstudier gav den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol-referensprodukten en signifikant större genomsnittlig sänkning av IOP över dagen jämfört med latanoprost och timolol administrerat en gång dagligen som monoterapi. I två välkontrollerade, dubbelblinda kliniska sexmånadersstudier jämfördes den IOP-sänkande effekten av den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol-referensprodukten med latanoprost respektive timolol monoterapi hos patienter med ett IOP på 25 mmHg eller högre. Efter en 2-4 veckors run-in-period med timolol (genomsnittlig sänkning av IOP på 5 mmHg från inklusion), observerades efter 6 månaders behandling ytterligare minskning av genomsnittlig IOP över dagen: 3,1 mmHg med den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol-referensprodukten; 2,0 mmHg med latanoprost och 0,6 mmHg med timolol (två gånger dagligen). Den IOP-sänkande effekten av den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol-referensprodukten kvarstod under en 6 månaders öppen förlängning av dessa studier.

Existerande data tyder på att den IOP-sänkande effekten kan vara större med kvälldosering än med morgondosering, men när man överväger rekommendation av antingen morgon- eller kvälldosering bör tillräcklig hänsyn tas till patientens livsstil och förmodad compliance.

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.

Effekten av den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol-referensprodukten börjar inom en timme och maximal effekt erhålls inom sex till åtta timmar. Adekvat IOP-sänkande effekt har visat sig kvarstå i upp till 24 timmar vid upprepad dosering.

Klinisk effekt och säkerhet

Fixopost, som är utan konserveringsmedel, utvärderades i en 3-månaders randomiserad prövarförblindad studie i jämförelse med den konserveringsmedel innehållande referensprodukten latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg per ml hos 242 patienter med okulär hypertoni eller öppenvinkelglaukom och hos vilka sjukdomen var bekräftad att inte vara tillräckligt kontrollerad med monoterapi. Före studiestart hade patienterna behandlats och sjukdomen kontrollerats i minst 2 månader med referensprodukten eller generiska läkemedel (ögondroppar innehållande konserveringsmedel och fast kombination av latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg per milliliter).

Den primära effektvariabeln var förändringen av intraokulärt tryck (IOP) vid baslinje och dag 84.

På dag 84 hade Fixopost-ögondroppar sänkt IOP från baslinjen genomsnittligt med 0.49 mmHg. Denna sänkning av IOP liknar det som observerats vid användning av latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg – referensprodukt som innehåller konserveringsmedel

Sämsta ögat (mITT population)		Fixopost	Referensprodukt
Baslinje (D0)	n Medel ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
Dag 84	n Medel ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Genomsnittlig förändring (Dag 0 – Dag 84)	n Medel ± SD [95 % CI]	122 -0,49 ± 1,80 [-0,81; -0,17]	110 -0,49 ± 2,25 [-0,92; -0,07]
Statistisk analys	Justerad medelskillnad ± SE [95 % CI]	0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50]	

CI= konfidensintervall; mITT= modifierad avsikt att behandla; n= antal patienter med data; SE=standardfel; SD=standardavvikelse

Denna 3 månaders-studie visade att inga okulära biverkningar identifierades för Fixopost förutom de som redan är väl dokumenterade med latanoprost/timolol referensprodukt innehållande bensalkoniumklorid som konserveringsmedel. Fixopost var förknippad med färre subjektiva symtom vid instillation vid Dag 84 (irritation/brännande känsla/sveda: 20,5 % vs 41,8 %, $p < 0,001$, klåda: 4,9 % vs 13,9 %, $p = 0,010$) såväl som subjektiva symtom under dagen oberoende av instillation (irritation/brännande känsla/sveda: 7,4 % vs 12,7 %, $p = 0,094$, klåda: 1,6 % vs 13,6 %, $p < 0,001$) jämfört med referensprodukten.

Några systemiska biverkningar, som redan är väl kända för timolol men som inte setts i kliniska prövningar med den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol referensprodukten (se avsnitt 4.8), har observerats med frekvensen ovanlig: dysgeusi, arytmi och trötthet.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Latanoprost

Absorption

Latanoprost är en isopropylester prodrog, som själv är inaktiv men som hydrolyseras av esteraser i hornhinnan till sin syraform och blir biologiskt aktiv. Prodrogen absorberas väl av kornea och allt läkemedel som når kammarvattnet hydrolyseras under den korneala passagen.

Distribution

Humanstudier indikerar att maximal koncentration i kammarvattnet, cirka 15-30 ng/ml, uppnås ca 2 timmar efter topikal administrering av enbart latanoprost. Efter topikal administrering till apa distribueras latanoprost främst 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 kammarvattnet uppnås omkring 1 timme efter topikal administrering av ögondroppar. En del av dosen absorberas systemiskt och maximal plasmakoncentration på 1 ng/ml uppnås 10-20 minuter efter topikal administrering av en ögondroppe i 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.

Konserveringsmedel innehållande kombinerad latanoprost/timolol referensprodukt

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan latanoprost och timolol har observerats, även om en tvåfaldig ökning av koncentrationen av syraformen av latanoprost i kammarvatten observerades 1-4 timmar efter administrering av den konserveringsmedel innehållande kombinerade latanoprost/timolol referensprodukten 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 systemiska effekter har observerats hos kanin som behandlats topikalt med den fasta kombinationen eller med samtidigt administrering av oftalmiska lösningar med latanoprost och timolol. Studier gällande farmakologisk säkerhet, gentoxicitet och carcinogenicitet som gjorts på var och en av komponenterna har inte indikerat några särskilda risker för människa. Latanoprost har inte funnits påverka sårsläkning av kornea hos kanin, medan administrering av timolol mer än en gång dagligen hämmade denna process i kanin- och apöga.

Latanoprost har inte konstaterats påverka fertiliteten hos han- och honråtta och har inte heller visat teratogena effekter hos råtta och kanin. Ingen embryotoxicitet har observerats hos råtta 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 han- och honråtta eller teratogena effekter hos mus, råtta och kanin.

Okulär toxicitet

Okulär administrering av Fixopost ögondroppar till djur två gånger dagligen under 28 dagar påvisade inte någon lokal eller systemisk toxisk effekt.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolhydroxistearat
Sorbitol

Makrogol
Karbomer
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

I avsaknad av kompatibilitetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att påsen öppnats: endosbehållarna ska användas inom 1 månad.

Efter att endosbehållaren öppnats: endosbehållaren används omedelbart och kasseras efter användning.

De oanvända endosbehållarna ska förvaras i den öppnade påsen. Ljuskänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsförhållanden gällande temperatur.

Endosbehållarna ska förvaras i påsen. Ljuskänsligt.

För förvaring av den öppnade förpackningen, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 endosbehållare (LDPE) innehållande 0,2 ml ögondroppar, lösning förpackat i en påse (polyeten/aluminium/polyester).

Förpackningsstorlekar: 30 (6 x 5) eller 90 (18 x 5) endosbehållare.

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

Laboratoires THEA
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55579

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-09-24/2023-04-26

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-30

Ytterligare information om detta läkemedel finns Läkemedelsverkets webbplats
<http://www.lakemedelsverket.se>.