

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xatabloc 50 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt

Bensalkoniumklorid 0,20 mg/ml.

Dinatriumfosfat (E339ii), natriumdivätefosfatmonohydrat (E339i), (innehåller totalt 6,3 mg/ml fosfat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

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 administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna (inklusive äldre)

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

Om ett doseringstillfälle hoppats över ska behandlingen fortsätta med nästa dos enligt det normala schemat. Dosen bör ej överstiga en droppe i det sjuka ögat/ögonen dagligen.

Administreringssätt

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

Nasolakrimal ocklusion eller att ha 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. Om mer än ett ögonpreparat används bör preparaten ges med minst 5 minuters mellanrum.

Pediatrik population

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

4.3 Kontraindikationer

Xatabloc är kontraindicerat hos 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 sinusknuta-syndromet, sino-atriellt block, atrioventrikulärt block (grad II eller III) som inte kontrolleras med en pacemaker, symptomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

Liksom för andra topiskt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas Xatabloc systemiskt. Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära och pulmonella och andra biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen av systemiska biverkningar vid topikal oftalmisk administrering är lägre än vid systemisk administration. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Innan behandling med betablockerare till patienter med hjärt-kärlsjukdomar (som kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni påbörjas 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.

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

Blodkär!

Patienter med allvarliga cirkulatoriska störningar/sjukdomar (t.ex. allvarlig form 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 ögondroppar innehållande betablockerare. Xatabloc bör administreras med försiktighet till patienter med mild eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

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

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Anestesi vid kirurgi

Betablockerande oftalmiska läkemedel kan blockera systemiska β -agonistiska effekter av t.ex. adrenalin. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med timolol.

Korneal sjukdom

Oftalmiska 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 redan står på ett oralt 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 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 i samband med behandling med kammervattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol, acetazolamid).

Samtidig behandling med andra läkemedel

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

Andra prostaglandinanaloger

Samtidig användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

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 som behandlades med latanoprost/timolol i upp till 1 år (baserat på fotografier). Denna effekt har framförallt observerats hos patienter med melerade ögon, dvs grön-brun, gul-brun, eller blå/grå-brun, och beror på ökat melanininnehåll i irisstromats melanocyter. Vanligtvis utbreder sig det bruna pigmentet runt pupillen koncentriskt mot periferin i påverkade ögon, 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 i kliniska prövningar med latanoprost.

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 ökning av det bruna pigmentet i iris observerats, men den förändrade irisfärgen kan vara bestående.

Varken nevi eller fräknar på iris påverkas av behandlingen.

Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren i övrigt har inte noterats, men 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 ögonfärgen förändras. Behandling av personer med ensidigt glaukom kan resultera i permanent heterokromia iridis.

Förändring 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 dokumenterad erfarenhet av behandling med latanoprost vid inflammatoriskt, neovaskulärt, kroniskt trångvinkel- eller kongentitalt glaukom, liksom vid 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 av ovanstående tillstånd med Xatabloc 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 hos patienter som har haft återkommande herpetisk keratit, särskilt i samband med prostaglandinanaloger.

Makulaödem

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

Konserveringsmedel

Xatabloc innehåller bensalkoniumklorid, som är ett vanligt konserveringsmedel i ögonläkemedel. Bensalkoniumklorid har rapporterats kunna orsaka punktat keratopati och/eller toxisk ulcerativ keratopati, kan orsaka ögonirritation och är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Noggrann övervakning krävs vid frekvent eller förlängd behandling med Xatabloc hos patienter med torra ögon, eller vid tillstånd när hornhinnan är påverkad.

Kontaktlinser

Kontaktlinser kan absorbera bensalkoniumklorid och de skall avlägsnas före instillation av Xatabloc men kan återinsättas efter 15 minuter (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Xatabloc.

Paradoxal höjning i 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 Xatabloc ges till patienter som står på ett oralt betaadrenergt blockerande medel, och användning av två eller fler topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen när ögondroppar innehållande timolol 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 hos 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 Xatabloc ges under graviditeten och fram till förlossningen.

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

Amning

Timolol utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjolk så låg att det är osannolikt att 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. Xatabloc bör inte användas av ammande mödrar.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Instillation av Xatabloc kan orsaka övergående dimsyn. Patienten ska vänta med att köra bil eller använda maskiner tills dessa symtom har gått över.

4.8 Biverkningar

Liksom för andra topikalt applicerade 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.

För latanoprost hänför sig majoriteten av biverkningarna till det okulära systemet. Data från förlängnings-fasen i pivotala studier för latanoprost/timolol ögondroppar, visade att 16-20 % av patienterna utvecklade irispigmentering som kan vara permanent. I en öppen 5-års 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 i sin natur och inkluderar bradykardi, arytm, kronisk hjärtinsufficiens, bronkospasm och allergiska reaktioner.

Behandlingsrelaterade biverkningar som observerats i kliniska studier med latanoprost/timolol anges nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna i studier med latanoprost/timolol

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Huvudvärk

Ögon

Mycket vanliga: Ökad irispigmentering

Vanliga: Ögonirritation (inklusive sveda, brännande känsla, känsla av främmande kropp och klåda), ögonsmärta

Mindre vanliga: Hyperemi i ögat, konjunktivit, dimsyn, ökad lakrimation, blefarit, korneala störningar

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudutslag, klåda

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

För latanoprost är dessa:

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 (kan eventuellt ha samband med konserveringsmedlet bensalkoniumklorid), mörkfärgning av ögonlockshuden.

Hjärtat

Angina, instabil angina, hjärklappning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Astma, förvärrad astma, dyspné

Magtarmkanalen

Illamående, kräkning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myalgi, artralgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Bröstmärtor

För timolol är dessa:

Immunsystemet:

Systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokala och generaliserade utslag, pruritus, anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Hypoglykemi

Psykiska störningar

Insomni, depression, mardrömmar, minnesförlust, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Synkope, cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi, förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis, yrsel, parestesi och huvudvärk

Ögon

Tecken och symtom på okulär irritation (t.ex. brännande, stickande, kliande känsla, tårflöde, röda ögon), blefarit, keratit, dimsyn och korodialavlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4). Minskad korneal känslighet, torra ögon, korneal erosion, ptosis, diplopi

Öron och balansorgan

Tinnitus

Hjärtat

Bradykardi, bröstsmärta, hjärtklappning, ödem, arytm, hjärtinfarkt, atrioventrikulärt block, hjärtstopp, hjärtsvikt

Blodkärl

Hypotension, Raynauds fenomen, kalla händer och fötter

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), dyspné, hosta

Magtarmkanalen

Dysgeusi, illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, buksmärta, kräkning

Hud och subkutan vävnad

Alopeci, psoriasisutslag eller förvärrande av psoriasis, hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myalgi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sexuell dysfunktion, minskad libido

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni/trötthet

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

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga data finns att tillgå beträffande överdosering av Xatabloc.

Symptom

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

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

Behandling

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

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

Studier har visat att timolol inte är dialyserbart. Ventrikeltömning om befogat. Symtomatisk behandling. 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 infundering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftamologiska betablockare – timolol, kombinationer, ATC kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Xatabloc 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 (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 beta1- och beta2-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 dositreringsstudier gav latanoprost/timolol ögondroppar 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 ögondroppar med latanoprost respektive timolol monoterapi på 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 ytterligare minskning av genomsnittliga ögontrycket över dagen på 3,1, 2,0 och 0,6 mmHg efter 6 månaders behandling med latanoprost/timolol ögondroppar, latanoprost respektive timolol (två gånger dagligen). Den ögontryckssänkande effekten av latanoprost/timolol ögondroppar kvarstod under en öppen förlängning av dessa studier under 6 månader.

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

Det bör beaktas att om den fasta kombinationen har otillräcklig effekt, finns det resultat från studier som indikerar att separat behandling med timolol två gånger dagligen kombinerat med latanoprost en gång dagligen kan vara effektivt.

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

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 oftalmiska lösningar med latanoprost och timolol. Studier gällande farmakologisk säkerhet, gentoxicitet och carcinogenicitet som gjorts på de båda komponenterna har inte indikerat några särskilda risker för människa. Latanoprost har ej funnits påverka sårhäkning av 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 honråtta 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 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 (50 % lösning)
Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339i)
Dinatriumfosfat, vattenfritt (E339ii)
Saltsyralösning (för pH-justering) (E507)
Natriumhydroxidlösning (för pH-justering) (E524)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år
Efter första öppnandet: 4 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Öppnad förpackning: Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

LDPE flaska (5 ml) med droppapplikator (droppspets), PP skruvkork, säkerhetsförseglat LDPE överdrag
Varje flaska innehåller 2,5 ml ögondroppar, lösning.

Förpackningsstorlekar:

1 × 2,5 ml
3 × 2,5 ml
6 × 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

Blumont Ofta Trading Ltd
33 Old Railway Road
Birkirkara BKR1617
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48772

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-02-06

Datum för förnyat godkännande: 2018-12-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-16