

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fixopost 50 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 50 mikrogram latanoprost og timololmaleat tilsvarende 5 mg timolol.

En dråpe inneholder omtrent 1,5 mikrogram latanoprost og 0,15 mg timolol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 50 mg makrogolglyserolhydroksysterarat (lakserolje polyoksyliert, hydrogenert).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning i endosebeholder.

Svakt gul og opaliserende oppløsning, så godt som fri for partikler.

pH: 5,7-6,2

Osmolalitet: 300-340 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fixopost er indisert til voksne (inkludert eldre) til reduksjon av forhøyet intraokulært trykk hos pasienter med åpenvinklet glaukom og okulær hypertensjon, når topikale betablokkere eller prostaglandinanaloger ikke er tilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (inkludert eldre)

Anbefalt behandling er 1 dråpe i det (de) affiserte øyet (øynene) én gang daglig.

Dersom en dose glemmes, skal behandlingen fortsette med neste dose til vanlig tid. Doseringen bør ikke overstige 1 dråpe i det (de) affiserte øyet (øynene) daglig.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av Fixopost hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Okulær bruk.

Som med alle øyedråper er det anbefalt at tåresekken presses sammen i øyekroken (punktalokklusjon) i to minutter for å redusere mulig systemisk absorpsjon. Dette bør gjøres umiddelbart etter instillering av hver dråpe.

Kontaktlinser skal fjernes før instillering av øyedråpene, og kan settes inn igjen etter 15 minutter.

Ved bruk av mer enn ett øyelegemiddel, skal legemidlene administreres med minst 5 minutters mellomrom.

En endosebeholder inneholder nok øyedråper til å behandle begge øyne.

Kun til engangsbruk.

Dette legemidlet er en steril oppløsning som ikke inneholder konserveringsmiddel. Oppløsningen fra en endosebeholder skal brukes omgående etter åpning til administrering i det (de) affiserte øyet (øyene). Da sterilitet ikke kan opprettholdes etter at en endosebeholder er åpnet, skal eventuelle rester av innhold kastes omgående etter administrering.

Pasienter skal instrueres:

- om å unngå kontakt mellom pipettespissen og øyet eller øyelokkene
- om å bruke øyedråpeoppløsningen omgående etter anbrudd av endosebeholderen og kaste beholderen etter bruk
- om å oppbevare uåpnede endosebeholdere i posen

4.3 Kontraindikasjoner

Fixopost er kontraindisert hos pasienter med:

- reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- sinusbradykardi, syk sinus syndrom, SA-blokk, andre- eller tredjegrads AV-blokk som ikke kontrolleres med pacemaker, ukontrollert hjertesvikt, kardiogent sjokk
- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter

Som andre legemidler som administreres lokalt, absorberes Fixopost systemisk. På grunn av den betaadrenerge komponenten, timolol, kan samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som ses ved systemisk bruk av betablokkere oppstå. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter administrasjon i øyet er lavere enn ved systemisk administrasjon. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med kardiovaskulær sykdom (f.eks. koronarsykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes kritisk, og behandling med andre virkestoffer overveies. Pasienter med kardiovaskulær sykdom bør observeres for tegn på forverring av slik sykdom samt for bivirkninger.

På grunn av den negative effekten på ledningstiden bør betablokkere gis med forsiktighet til pasienter med førstegrads hjerteblokk.

Hjertereaksjoner, og i sjeldne tilfeller dødsfall i forbindelse med hjertesvikt, har blitt rapportert etter bruk av timolol.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlige perifere sirkulasjonsforstyrrelser (dvs. alvorlige former av Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Sykdommer i respirasjonsorganer

Respiratoriske reaksjoner, inkludert dødsfall på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma, er rapportert etter bruk av enkelte øyedråper med betablokkere. Fixopost bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og kun hvis potensiell nytte oppveier potensiell risiko.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som kan få spontan hypoglykemi eller hos pasienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Hypertyreose

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreose.

Hornhinnesykdom

Øyedråper med betablokkere kan gi tørre øyne. Pasienter med hornhinnesykdom bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkere

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokkade kan bli forsterket når timolol gis til pasienter som allerede behandles med en systemisk betablokker. Responsen hos disse pasientene bør observeres nøye.

Samtidig behandling

Timolol kan interagere med andre legemidler (se pkt. 4.5).

Andre prostaglandinanaloger

Bruk av to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaksjoner

Ved bruk av betablokkere kan pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, lettere reagere på gjentatt eksponering for disse allergenene, og muligens ikke respondere på vanlige adrenalindoser som brukes til behandling av anafylaktiske reaksjoner.

Koroidalløsning

Koroidalløsning er rapportert ved behandling som hemmer kammervannsproduksjonen (f.eks. timolol, acetazolamid) etter grå stær-operasjoner.

Kirurgisk anestesi

Øyedråper med betablokkere kan blokkere effekten av systemiske betaagonister, f.eks. adrenalin. Anestesilegen bør informeres om at pasienten behandles med timolol.

Irispigmenteringsendringer

Latanoprost kan føre til gradvis endring av øyefargen ved at mengden av brunt pigment i iris økes. Tilsvarende erfaringen med latanoprost øyedråper, ble økt irispigmentering sett hos 16-20 % av alle pasienter behandlet (basert på fotografier) med det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet i inntil ett år. Denne effekten er hovedsakelig sett hos pasienter med flere farger i iris, dvs. grønn-brun, gul-brun, eller blå/grå-brun, og skyldes økt melanininnhold i de stromale melanocytene i iris. Det er vanlig at den brune pigmenteringen rundt pupillen spres konsentrisk mot periferien i de affiserte øynene, men også hele iris eller deler av den kan bli brunere. Hos pasienter med homogent blå, grå, grønne eller brune øyne, er endringen sjelden sett i løpet av 2 års behandling i kliniske studier med lataoprost.

Endringen i irisfarge foregår langsomt, og vil ikke nødvendigvis være merkbar før etter flere måneder til år, og den har ikke vært assosiert med noe symptom eller med patologiske endringer.

Ingen ytterligere økning av brunt irispigment er observert etter seponert behandling, men den resulterende fargeendringen kan være permanent.

Verken nevi eller fregner på iris er blitt påvirket av behandlingen.

Akkumulering av pigment i trabekelverket eller ellers i det fremre kammer er ikke observert.

Pasientene bør imidlertid undersøkes regelmessig, og avhengig av den kliniske situasjonen, kan behandlingen seponeres ved økt irispigmentering.

Før behandlingen igangsettes, bør pasienten informeres om muligheten for en endring av øyefargen.

Unilateral behandling kan resultere i permanent heterokromi.

Øyelokks- og øyevippeendringer

Mørkere hud på øyelokkene, som kan være reversibelt, har blitt rapportert i forbindelse med bruk av latanoprost.

Latanoprost kan føre til gradvis endring av øyevipper og vellushår rundt det behandlede øyet. Disse endringene omfatter økt lengde, tykkelse, pigmentering, antall vipper eller hår og feil vekstretning av øyevippene. Øyevippeendringer er reversible ved seponering av behandling.

Glaukom

Det er ingen dokumentert erfaring med latanoprost ved inflammatorisk, neovaskulært eller kronisk trangvinklet glaukom, ved åpenvinklet glaukom hos pseudofake pasienter og ved pigmentglaukom. Latanoprost har liten eller ingen effekt på pupillen, men det er ingen dokumentert erfaring med akutte anfall av trangvinklet glaukom. Det er derfor anbefalt at Fixopost brukes med forsiktighet ved disse tilstandene inntil man har fått mer erfaring.

Herpetisk keratitt

Latanoprost skal brukes med forsiktighet hos pasienter med anamnese med herpetisk keratitt, og bør unngås i tilfeller med aktiv *herpes simplex* -keratitt og hos pasienter med anamnese med tilbakevendende herpetisk keratitt spesifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Makulaødem

Makulaødem, inkludert cystoid makulaødem, har blitt rapportert under behandling med latanoprost. Dette har hovedsakelig vært hos afake pasienter, hos pseudofake pasienter med ødelagt bakre linsekapsel eller hos pasienter med kjente risikofaktorer for makulaødem. Fixopost bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Hjelpestoffer

Fixopost inneholder makrogolglyserolhydroksysterat (polyoksyliert, hydrogenert lakserolje) som kan forårsake hudreaksjoner. Ingen langtids sikkerhetsdata er for tiden tilgjengelig for dette hjelpestoffet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført med Fixopost.

Det er rapportert om paradoks økning av intraokulært trykk etter samtidig oftalmisk administrering av to prostaglandinanaloger. Bruk av to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater er derfor ikke anbefalt.

Det kan oppstå additive effekter med påfølgende hypotensjon og/eller uttalt bradykardi når øyedråper med betablokkere gis sammen med orale kalsiumkanalblokkere, betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. nedsatt hjerterefrekvens, depresjon) er rapportert ved kombinasjonsbehandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokade kan bli forsterket når Fixopost gis til pasienter som allerede behandles med en oral betablokker. Bruk av to eller flere topiske betablokkere anbefales ikke.

Bruk av øyedråper med betablokkere sammen med adrenalin har av og til medført mydriasis.

Betablokkere kan forverre tilbakefall av hypertensjon som kan oppstå ved brå seponering av klonidin.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Latanoprost

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Timolol

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke vist teratogene effekter, men viser en risiko for intrauterin veksthemming ved peroral bruk av betablokkere. I tillegg er tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, respirasjonshemming og hypoglykemi) observert hos nyfødte når betablokkere har vært brukt frem til fødsel. Dersom Fixopost brukes frem til fødselen, bør den nyfødte følges nøye opp de første dagene.

Fixopost skal derfor ikke brukes under graviditet (se pkt. 5.3).

Amming

Betablokkere skilles ut i morsmelk hos mennesker. Imidlertid gir de terapeutiske dosene av timolol i øyedråper sannsynligvis ikke tilstrekkelige mengder i morsmelk til å gi kliniske symptomer på betablokade hos barnet. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Latanoprost og dets metabolitter kan skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Fixopost skal derfor ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Verken latanoprost eller timolol har vist seg å ha noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fixopost har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Instillering av øyedråper kan forårsake forbigående tåkesyn. Pasienten bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner før dette har opphørt.

4.8 Bivirkninger

For latanoprost angår de fleste bivirkningene det okulære systemet. I data fra forlengelsesfasen av pivotale studier med det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet utviklet 16-20 % av pasientene økt irispigmentering, som kan være permanent. I en åpen 5-års sikkerhetsstudie med latanoprost, utviklet 33 % av pasientene irispigmentering (se pkt. 4.4). Andre okulære bivirkninger er vanligvis forbigående og opptrer ved administrering. For timolol er de mest alvorlige bivirkningene av systemisk karakter, inkludert bradykardi, arytm, stuvningssvikt, bronkospasme og allergiske reaksjoner.

Tilsvarende andre topikale øyelegemidler absorberes timolol til systemisk sirkulasjon. Dette kan gi liknende bivirkninger som ses med systemiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter administrasjon i øyet er lavere enn ved systemisk administrasjon. Bivirkningene som er listet opp omfatter reaksjoner sett i gruppen øyedråper med betablokkere.

Behandlingsrelaterte bivirkninger sett i kliniske studier med det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet er listet opp nedenfor.

Bivirkningene er gruppert etter frekvens som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og i ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger sett i kliniske studier

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Nevrologiske sykdommer			Hodepine
Øyesykdommer	Irishyperpigmentering	Øyesmerter, øye-irritasjon (inkl. stikking, svie, kløe, følelse av fremmedlegeme)	Hornhinnesykdommer, konjunktivitt, blefaritt, øyehyperemi, tåkesyn, økt lakrimasjon
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett, kløe

Det er rapportert andre bivirkninger som er spesifikke for bruk av enkeltkomponentene i Fixopost i kliniske studier, ved spontanrapportering eller i tilgjengelig litteratur.

For latanoprost er disse:

Bivirkningstabell 2: Latanoprost

Organklasser	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Herpetisk keratitt
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet
Øyesykdommer	Endring av øyevipper og vellushår (økt lengde, tykkelse, pigmentering og antall); punktkeratitt, periorbitalt ødem; iritt; uveitt; makulaødem, inkludert cystoid makulaødem; tørre øyne; keratitt; hornhinneødem; hornhinneerosjon; trichiasis; iriscyste; fotofobi; periorbitale endringer og endringer i øyelokket som resulterer i fordypning av øyelokkets fold; øyelokksødem; lokal hudreaksjon på øyelokkene; konjunktival pseudopemfigoid; mørkere hud på øyelokkene
Hjertesykdommer	Angina; ustabil angina; palpitasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Astma; forverring av astma; dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; brekninger
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi; artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerter

For timolol er disse:

Bivirkningstabell 3: Timololmaleat (okulær administrasjon)

Organklasser	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, angioødem, urtikaria, lokalt og generelt utslett, kløe
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Hukommelsestap, søvnløshet, depresjon, mareritt, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Cerebrovaskulær hendelse, cerebral iskemi, svimmelhet, økte tegn og symptomer på myasthenia gravis, parestesi, hodepine, synkope
Øyesykdommer	Koroidalløsning etter grå stæroperasjon (se pkt. 4.4), hornhinneerosjon, keratitt, dobbeltsyn, nedsatt hornhinnefølsomhet, tegn og symptomer på øyeirritasjon (f.eks. svie, stikking, kløe, rennende øyne og rødhet), tørre øyne, ptose, blefaritt, tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus
Hjertesykdommer	Hjertestans, hjertesvikt, AV-blokk, stuvningssvikt, brystmerter, arytmi, bradykardi, ødem, palpitasjoner
Karsykdommer	Kalde hender og føtter, hypotensjon, Raynauds fenomen
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med tidligere bronkospastisk sykdom), hoste, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, oppkast, diaré, munntørrehet, dysgeusi, dyspepsi, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Hudutslett, psoriasislignende utslett, forverring av psoriasis, håravfall
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Seksuell dysfunksjon, nedsatt libido
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, fatigue

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data på overdosering med Fixopost hos mennesker.

Symptomer

Symptomer på overdosering med systemisk timolol er: bradykardi, hypotensjon, bronkospasme og hjertestans.

Bortsett fra øyeirritasjon og konjunktival hyperemi, er ingen andre okulære eller systemiske bivirkninger kjent ved overdosering av latanoprost.

Behandling

Dersom symptomer på overdosering oppstår bør behandlingen være symptomatisk og støttende.

Ved utilsiktet svelging kan følgende informasjon være nyttig:

Studier har vist at timolol ikke er lett dialyserbart.

Ventrikkelskylling ved behov.

Latanoprost har omfattende first pass-metabolisme i leveren. Intravenøs infusjon av 3 mikrogram/kg hos friske forsøkspersoner ga ingen symptomer, men en dose på 5,5-10 mikrogram/kg forårsaket kvalme, magesmerter, svimmelhet, fatigue, hetetokter og svetting. Disse hendelsene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og opphørte uten behandling, innen 4 timer etter avsluttet infusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika, betablokkere, timolol, kombinasjoner.

ATC-kode: S01E D51.

Virkningsmekanisme

Fixopost består av to komponenter: latanoprost og timololmaleat. Disse to komponentene senker forhøyet intraokulært trykk (IOP) ved forskjellige virkningsmekanismer, og den kombinerte effekten er en ytterligere IOP-reduksjon sammenlignet med enkeltkomponente gitt alene.

Latanoprost, en prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog, er en selektiv prostanoid FP-reseptoragonist som reduserer IOP ved å øke avløpet av kammervann. Hovedvirkningsmekanismen er økt uveoskleralt avløp. I tillegg er noe økt avløpskapasitet (reduert trabekelavløpsmotstand) rapportert hos mennesker. Latanoprost har ingen signifikant effekt på produksjonen av kammervann, blod/kammervannbarrieren eller intraokulær blodsirkulasjon. Kronisk øyebehandling med latanoprost hos aper som hadde gjennomgått ekstrakapsulær linsefjerning, påvirket ikke retinas blodkar, undersøkt ved fluoresceinangiografi. Kortidsbehandling med latanoprost har ikke induisert fluoresceinlekkasje i det bakre segmentet av pseudofake øyne hos mennesker.

Timolol er en beta-1 og beta-2 (ikke-selektiv) adrenerg reseptorblokker uten signifikant egen sympatomimetisk, direkte myokardhemmende eller membranstabiliserende aktivitet. Timolol senker IOP ved å redusere produksjon av kammervann i ciliærepitelet.

Den eksakte virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men hemming av økt syklisk AMP-syntese forårsaket av endogen betaadrenerg stimulering er mulig. Det er ikke vist at timolol i signifikant grad påvirker blod/kammervannbarrierens permeabilitet for plasmaproteiner. Hos kaniner hadde timolol ingen effekt på regional okulær blodsirkulasjon etter kronisk behandling.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

I dosefinnende studier ga det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet signifikant større reduksjon i gjennomsnittlig døgn-IOP sammenlignet med latanoprost og timolol gitt én gang daglig som monoterapi. I to godt kontrollerte, dobbeltmaskerte, seks måneders kliniske studier ble den IOP-reducerende effekten til det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet sammenlignet med latanoprost og timolol monoterapi hos pasienter med IOP på

minst 25 mm Hg. Etter en 2-4 ukers innkjøringsperiode med timolol (gjennomsnittlig reduksjon i IOP fra inklusjon på 5 mm Hg), ble det observert ytterligere reduksjon i gjennomsnittlig døgn-IOP på 3,1; 2,0 og 0,6 mm Hg etter 6 måneders behandling med henholdsvis det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet, latanoprost og timolol (to ganger daglig). Den IOP-senkende effekten av det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet vedvarte i en 6 måneders åpen forlengelse av disse studiene.

Tilgjengelige data indikerer at kveldsdosering kan være mer effektivt med hensyn til IOP-reduksjon enn morgendosering. Når man vurderer å anbefale enten morgen- eller kveldsdosering, bør det tas tilstrekkelig hensyn til pasientens livsstil og sannsynlighet for etterlevelse.

Man skal være oppmerksom på at ved utilstrekkelig effekt av den faste kombinasjonen, indikerer studieresultater at separat administrering av timolol to ganger daglig og latanoprost én gang daglig kan være mer effektivt.

Effekt av det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet inntreffer innen en time, og maksimal effekt nås innen seks til åtte timer. Tilstrekkelig IOP-reduserende effekt er vist inntil 24 timer etter dosering ved gjentatte behandlinger.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fixopost uten konserveringsmiddel ble evaluert i en 3 måneders, randomisert, utprøvermaskert studie ved sammenligning med det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg per ml referansepreparatet hos 242 pasienter med okulær hypertensjon eller åpenvinklet glaukom, bekreftet å være utilstrekkelig kontrollert med monoterapi. Før studiestart ble pasientene behandlet og kontrollert med referansepreparatet eller generika (fast kombinasjon latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg per ml konserverte øyedråper) i minst 2 måneder.

Den primære effektvariabelen var endringen i gjennomsnittlig intraokulært trykk (IOP) fra baseline til dag 84.

På dag 84 var gjennomsnittlig endring fra baseline IOP -0,49 mmHg med Fixopost, tilsvarende som for det konserverte latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg per ml referansepreparatet.

Dårligste øye (mITT-populasjon)		Fixopost	Referansepreparat
Baseline (D0)	n	124	112
	Gjennomsnitt ± SD	15,6 ± 2,1	15,7 ± 2,1
Dag 84	n	122	110
	Gjennomsnitt ± SD	15,1 ± 2,4	15,2 ± 2,2
Gjennomsnittlig endring (D0 – D84)	n	122	110
	Gjennomsnitt ± SD [95 % KI]	-0,49 ± 1,80 [-0,81; -0,17]	-0,49 ± 2,25 [-0,92; -0,07]
Statistisk analyse		Justert gjennomsnittlig forskjell ± SE [95 % KI]	
		0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50]	

KI = konfidensintervall; mITT = modifisert intent-to-treat; n = antall pasienter med data; SE = standardfeil;
SD = standardavvik

Denne 3-måneders studien påviste ingen andre øyebivirkninger av Fixopost enn de som allerede er godt dokumentert med det BAK-konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet. Fixopost var forbundet med færre subjektive symptomer ved instillering på dag 84 (irritasjon/svie/stikking: 20,5 % mot 41,8 %, $p < 0,001$; kløe: 4,9 % mot 13,9 %, $p = 0,010$) samt subjektive symptomer i løpet av dagen utenom instillering (irritasjon/svie/stikking: 7,4 % mot 12,7 %, $p = 0,094$; kløe: 1,6 % mot 13,6 %, $p < 0,001$) sammenlignet med referansepreparatet.

Noen få systemiske bivirkninger, allerede godt kjent for timolol, men ikke sett i kliniske studier med det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet (se pkt. 4.8), har blitt observert med frekvensen mindre vanlig: dysgeusi, arytmi og fatigue.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Latanoprost

Absorpsjon

Latanoprost er et isopropylester-prodrug som i seg selv er inaktivt, men blir biologisk aktivt etter hydrolyse av esteraser i hornhinnen til syreformen av latanoprost. Prodrugget absorberes godt gjennom hornhinnen, og alt virkestoff som går over i kammervannet hydrolyseres ved passasje gjennom hornhinnen.

Distribusjon

Studier hos mennesker indikerer at maksimal konsentrasjon i kammervann, ca. 15-30 ng/ml, nås omtrent 2 timer etter lokal administrering av latanoprost alene. Etter lokal administrering hos aper distribueres latanoprost hovedsakelig i det fremre segment, bindehinnen og øyelokkene.

Syreformen av latanoprost har en plasmaclearance på 0,40 l/time/kg og et lite distribusjonsvolum på 0,16 l/kg, noe som medfører en kort halveringstid i plasma på 17 minutter. Etter lokal administrering i øyet er systemisk biotilgjengelighet av syreformen av latanoprost 45 %. Syreformen av latanoprost har en plasmaproteinbinding på 87 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Metabolisme av syreformen av latanoprost finner praktisk talt ikke sted i øyet. Hovedmetabolismen skjer i leveren. Hovedmetabolittene, 1,2-dinor- og 1,2,3,4-tetranormetabolittene, har ingen eller kun svak biologisk aktivitet i dyrestudier og utskilles primært i urinen.

Timolol

Absorpsjon og distribusjon

Maksimal konsentrasjon av timolol i kammervann nås ca. 1 time etter lokal administrering av øyedråpene. Deler av dosen absorberes systemisk, og en maksimal plasmakonsentrasjon på 1 ng/ml nås 10-20 minutter etter lokal administrering av én øyedråpe i hvert øye én gang daglig (300 mikrogram/døgn).

Biotransformasjon

Halveringstiden til timolol i plasma er ca. 6 timer. Timolol har omfattende levermetabolisme.

Eliminasjon

Metabolittene skilles ut i urin sammen med noe uendret timolol.

Kombinert, konserverte latanoprost/timolol referansepreparat

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det ble ikke observert farmakokinetiske interaksjoner mellom latanoprost og timolol, men det var ca. 2 ganger høyere konsentrasjon av syreformen av latanoprost i kammervann 1-4 timer etter administrering av det kombinerte, konserverte latanoprost/timolol referansepreparatet sammenlignet med monoterapi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Enkeltkomponentenes okulære og systemiske sikkerhetsprofil er godt kjent. Det ble ikke sett okulære eller systemiske bivirkninger hos kaniner behandlet lokalt med den faste kombinasjonen eller med latanoprost og timolol øyedråpeoppløsninger gitt samtidig. Studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet med enkeltkomponentene indikerte ingen spesiell fare for mennesker. Latanoprost påvirket ikke tilheling av hornhinnesår hos kaniner, men timolol hemmet denne prosessen i øynene hos kaniner og aper når det ble gitt hyppigere enn én gang daglig.

For latanoprost er det ikke fastslått noen effekt på hanners eller hunners fertilitet hos rotter eller teratogenitet hos rotter og kaniner. Det ble ikke observert embryotoksisitet hos rotter etter intravenøse doser på inntil 250 mikrogram/kg/døgn. Latanoprost forårsaket imidlertid embryoføtal toksisitet kjennetegnet ved økt insidens av sen resorpsjon og abort samt redusert fostervekt, hos kaniner ved intravenøse doser fra 5 mikrogram/kg/døgn (ca. 100 ganger klinisk dose). Timolol viste ingen effekt på hanners eller hunners fertilitet hos rotter eller teratogenitet hos mus, rotter og kaniner.

Okulær toksisitet

Okulær administrering av Fixopost øyedråper til dyr to ganger daglig i 28 dager viste ingen lokale eller systemiske toksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogolglyserolhydroksysterarat
Sorbitol
Makrogol
Karbomer
Dinatriumedetat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter anbrudd av posen: bruk endosebeholdere innen 1 måned.

Etter anbrudd av endosebeholderen: brukes omgående og endosebeholderen kastes etter bruk.

Ubrukte endosebeholdere skal oppbevares i den åpne posen for å beskytte mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar endosebeholdere i posen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 endosebeholdere (LDPE) med 0,2 ml øyedråper, oppløsning, pakket i en pose (polyetylen/aluminium/polyester).

Pakningsstørrelser: 30 (6 x 5) eller 90 (18 x 5) endosebeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11387

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. mai 2019

Dato for siste fornyelse: 26 april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

21.04.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk
(www.legemiddelverket.no)