

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xatabloc 50 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 50 mikrogram latanoprost og 6,8 mg timololmaleat tilsvarende 5 mg timolol.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 ml oppløsning inneholder 0,20 mg benzalkoniumklorid.

Disodiumfosfat (E 339ii), natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E 339i) (inneholder totalt 6,3 mg/ml fosfat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning

Oppløsningen er en klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Reduksjon av intraokulært trykk (IOP) hos pasienter med åpenvinkelglaukom og okulær hypertensjon, som ikke reagerer tilstrekkelig på lokale betablokkere eller prostaglandinanaloger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose for voksne (inkludert eldre)

Den anbefalte behandlingen er én dråpe daglig i det syke øyet/øynene.

Hvis en dosering hoppes over, bør behandlingen fortsette med neste dose i henhold til normal tidsplan. Dosen bør ikke overstige én dråpe i det syke øyet/øynene daglig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xatabloc hos barn har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Okulær bruk.

Kontaktlinser bør fjernes før administrering av øyedråpene og kan settes inn igjen etter 15 minutter.

Nasolakrimal okklusjon, eller å ha lukkede øyelokk i 2 minutter etter drypping, reduserer systemisk opptak. Dette kan føre til en nedgang i de systemiske bivirkningene og en økning i den lokale effekten. Hvis mer enn ett øyepreparat brukes, bør preparatene gis med minst 5 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Xatabloc er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom.
- sinusbradykardi, syk sinus syndrom, sino-atrialt blokk, atrioventrikulær blokk (AV-blokk grad II eller III) som ikke er kontrollert med pacemaker, symptomatisk hjertesvikt, kardiogent sjokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter

Som med andre oftalmiske legemidler til lokal bruk absorberes Xatabloc systemisk. På grunn av den betaadrenerge komponenten, timolol, kan samme type kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som sees med systemiske betablokkere forekomme. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter lokal administrering i øyet er lavere enn ved systemisk administrering. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Før du starter behandling med betablokkere hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (som koronarsykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon, bør det foretas en nøye vurdering og behandling med andre virkestoffer bør vurderes. Pasienter med kardiovaskulære sykdommer bør overvåkes nøye for tegn på forverring av sykdommen og bivirkninger.

Betablokkere bør bare brukes med forsiktighet hos pasienter AV-blokk grad I på grunn av den negative effekten på ledningstiden.

Symptomer fra hjertet og sporadiske dødsfall forbundet med hjertesvikt er rapportert etter administrering av timolol.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlige sirkulasjonsforstyrrelser/sykdommer (f.eks. alvorlig form for Raynauds sykdom eller Raynauds fenomen) bør behandles med forsiktighet.

Respiratoriske sykdommer

Respirasjonsreaksjoner, inkludert død på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma, er rapportert etter administrering av øyedråper som inneholder betablokkere. Xatabloc bør administreres med forsiktighet til pasienter med mild eller moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), og bare hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør administreres med forsiktighet til pasienter med spontan hypoglykemi eller til pasienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Hypertyreose

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreose.

Anestesi og kirurgi

Oftalmiske legemidler som inneholder betablokkere kan blokkere effekten av systemiske beta-agonister, for eksempel adrenalin. Anestesilegen bør derfor informeres om at pasienten blir behandlet med timolol.

Hornhinnesykdom

Øyepreparater med betablokkere kan indusere tørrhet i øynene. Pasienter med hornhinnesykdom bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkere

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokkade kan forsterkes når timolol gis til pasienter som allerede behandles med en systemisk betablokker. Responsen bør overvåkes nøye hos disse pasientene. Bruk av to lokale betablokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaksjoner

Under behandling med betablokkere kan pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner overfor en rekke allergener i anamnesen, lettere reagere på gjentatt eksponering for slike allergener, og muligens ikke respondere på standarddoser av adrenalin som brukes til å behandle anafylaktiske reaksjoner.

Koroidalløsning

Etter filtreringskirurgi er det rapportert koroidalløsning i forbindelse med behandling som hemmer kammervannsproduksjon (f.eks. timolol, acetazolamid).

Samtidig behandling med andre legemidler

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

Andre prostaglandinanaloger

Samtidig bruk av to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Endring av irispigmentering

Latanoprost kan gradvis endre fargen på øyet ved en økning av det brune pigmentet i iris. I likhet med erfaringen med latanoprost øyedråper, ble det observert økt irispigmentering hos 16-20 % av pasientene behandlet med kombinasjonen latanoprost/timolol i opptil 1 år (basert på fotografier). Denne effekten har hovedsakelig blitt observert hos pasienter med flerfargede øyne, det vil si grønnbrune, gulbrune eller blå/gråbrune, og skyldes økt melanininnhold i stromale melanocytter i iris. Vanligvis sprer det brune pigmentet rundt pupillen seg konsentrisk mot periferien av de berørte øynene, men hele iris eller deler av den kan bli mer brun i fargen. Hos pasienter med homogene blå, grå, grønne eller brune øyne har fargeendringen bare blitt sett i noen få tilfeller i løpet av to års behandling i kliniske studier med latanoprost.

Endringen i irisfargen skjer sakte og oppdages kanskje ikke før etter måneder eller år. Den har ikke vært forbundet med andre symptomer eller patologiske endringer.

Etter seponering av behandlingen har det ikke blitt observert ytterligere økning av det brune pigmentet i iris, men den endrede irisfargen kan være permanent.

Verken nevi eller fregner på iris påvirkes av behandlingen.

Opphopning av pigment i trabekelverket eller andre steder i det fremre kammeret er ikke observert, men pasienter bør undersøkes regelmessig. Avhengig av den kliniske situasjonen, kan behandlingen avbrytes hvis økt pigmentering av iris oppstår.

Før behandlingen påbegynnes, bør pasienten informeres om muligheten for endring av øyefargen. Unilaterale behandling kan resultere i permanent heterokromi.

Endring av øyelokk og øyevipper

Mørkere hud på øyelokkene, som kan være reversibel, er rapportert ved bruk av latanoprost.

Latanoprost kan gradvis endre øyevipper og vellushår rundt det behandlede øyet. Disse endringene inkluderer økt lengde, tykkelse, pigmentering og antall øyevipper eller hår, samt feil vekstretning av øyevipper. Øyevippeendringer går tilbake når behandlingen avbrytes.

Glaukom

Det er ingen dokumentert erfaring med bruk av latanoprost ved inflammatorisk, neovaskulært, kronisk trangvinklet eller medfødt glaukom, samt ved åpenvinkelglaukom hos pasienter med pseudofaki eller ved pigmentglaukom. Latanoprost har ingen eller ubetydelig effekt på pupillen, men det er mangel på erfaring i behandling av akutte angrep av trangvinklet glaukom. Inntil mer erfaring er oppnådd, anbefales det at behandlingen av ovennevnte tilstander med Xatabloc bare skjer etter nøye vurdering.

Herpetisk keratitt

Latanoprost bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en sykehistorie med herpetisk keratitt, og bør unngås ved aktiv keratitt forårsaket av herpes simplex og hos pasienter som har hatt tilbakevendende herpetisk keratitt, spesielt i forbindelse med prostaglandinanaloger.

Makulaødem

Makulaødem, inkludert cystoid makulaødem, er rapportert under behandling med latanoprost. Disse tilfellene har hovedsakelig vært hos pasienter med afaki, hos pasienter med pseudofaki med revnet bakre linsekapsel, eller hos pasienter med andre kjente risikofaktorer for makulaødem. Xatabloc bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Konserveringsmiddel

Xatabloc inneholder benzalkoniumklorid, som er et vanlig konserveringsmiddel i oftalmiske legemidler. Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake punktat keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati, kan forårsake øyeirritasjon og er kjent for å misfarge myke kontaktlinser. Nøye overvåking er nødvendig ved hyppig eller langvarig behandling med Xatabloc hos pasienter med tørre øyne eller hos pasienter med sykdommer på hornhinnen.

Kontaktlinser

Kontaktlinser kan absorbere benzalkoniumklorid og bør fjernes før bruk av Xatabloc, men kan settes inn igjen etter 15 minutter (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Det er rapportert om paradoksal økning av intraokulært trykk etter samtidig bruk av to prostaglandinanaloger i øyet. Derfor anbefales ikke bruk av to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater.

Det er et potensial for tilleggseffekter som fører til hypotensjon og/eller fremtredende bradykardi når øyedråper som inneholder betablokkere blir gitt sammen med orale kalsiumkanalblokkere, betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika og guanetidin.

Forsterket systemisk betareseptorblokkade (f.eks. redusert 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 betablokkade kan forsterkes når Xatabloc gis til pasienter som allerede behandles med en oral betablokker, og bruk av to eller flere lokale betablokkere anbefales ikke.

Mydriasis har blitt rapportert av og til når øyedråper med betablokkere ble gitt sammen med adrenalin.

Den hypertensive reaksjonen på plutselig seponering av klonidin kan forsterkes når pasienten tar betablokkere.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av legemidler mot diabetes. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykemi (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Latanoprost

Det er ingen tilstrekkelige data på bruk av latanoprost hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Timolol

Det er ingen tilstrekkelige data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2. Epidemiologiske studier har ikke vist teratogene effekter, men har vist risiko for intrauterin veksthemming når betablokkere gis oralt. I tillegg har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, kortpustethet og hypoglykemi) blitt observert hos nyfødte når betablokkere har blitt administrert frem til fødsel. Den nyfødte bør overvåkes nøye de første dagene, hvis Xatabloc er gitt under graviditet og frem til fødsel.

Xatabloc bør derfor ikke brukes under graviditet (se pkt. 5.3).

Amming

Betablokkere utskilles i morsmelk. Ved terapeutiske doser av øyedråper som inneholder timolol, vil imidlertid mengden som blir utskilt i morsmelk være så lav at kliniske symptomer på betablokade er usannsynlig å forekomme hos spedbarnet. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Latanoprost og dets metabolitter kan passere inn i morsmelk. Xatabloc skal derfor ikke brukes av ammende mødre.

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

Instillering av øyedråper kan forårsake forbigående tåkesyn. Pasienten bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner før dette har opphørt.

4.8 Bivirkninger

Som med andre oftalmiske legemidler til lokal bruk absorberes timolol i den systemiske sirkulasjonen. Dette kan forårsake bivirkninger som ligner de som er sett for systemiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter lokal administrering i øyet er lavere enn ved systemisk administrering. Bivirkningene som er oppført inkluderer reaksjoner observert i gruppen øyemidler med betablokkere.

For latanoprost er de fleste bivirkningene relatert til det okulære systemet. Data fra forlengelsesfasen av pivotale studier for øyedråper med kombinasjonen latanoprost/timolol viste at 16-20 % av pasientene utviklet 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 generelt forbigående og forekommer ved administrering. For timolol er de alvorligste bivirkningene systemiske og inkluderer bradykardi, arytmi, kronisk hjertesvikt, bronkospasme og allergiske reaksjoner.

Behandlingsrelaterte bivirkninger observert i kliniske studier med kombinasjonen latanoprost/timolol er listet opp nedenfor.

Bivirkninger 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 ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkninger i studier med latanoprost/timolol

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: Hodepine

Øyesykdommer

Svært vanlige: Økt pigmentering av iris

Vanlige: Øyeirritasjon (inkludert stikking, svie, følelse av fremmedlegeme og kløe), øyesmerter

Mindre vanlige: Hyperemi i øyet, konjunktivitt, tåkesyn, økt lakrimation, blefaritt, hornhinnesykdommer

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Hudutslett, kløe

Ytterligere bivirkninger er rapportert i forbindelse med bruk av de enkelte komponentene i Xatabloc enten i kliniske studier, spontane rapporter eller i tilgjengelig litteratur.

For latanoprost

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Herpetisk keratitt

Nevrologiske sykdommer

Svimmelhet

Øyesykdommer

Endring av øyevipper og vellushår (økt lengde, tykkelse, pigmentering og antall øyevipper), punktkeratitt, periorbitalt ødem, iritt/uveitt, makulaødem (inkludert cystoid makulaødem), tørre øyne, keratitt, hornhinneødem, hornhinneerosjoner, trichiasis, iriscyste, fotofobi, periorbitale endringer og endringer på øyelokket som resulterer i fordypning av øyelokkets fold, øyelokksødem, lokal hudreaksjon på øyelokkene, konjunktival pseudopemfigoid (muligens relatert til konserveringsmiddelet benzalkoniumklorid), mørkere hud på øyelokkene

Hjertesykdommer

Angina, ustabil angina, hjertebank

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Astma, forverring av astma, dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme*, oppkast

*Etablert etter markedsføring med en estimert frekvens av "mindre vanlige"

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Myalgi, artralgi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Brystsmerter

For timolol

Forstyrrelser i immunsystemet

Systemiske allergiske reaksjoner inkludert angioødem, urtikaria, lokalt og generalisert utslett, kløe, anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Hypoglykemi

Psykiatriske lidelser

Søvnløshet, depresjon, mareritt, hukommelsestap, hallusinasjoner

Nevrologiske sykdommer

Synkope, cerebrovaskulær hendelse, cerebral iskemi, forverrede tegn og symptomer på myasthenia gravis, svimmelhet, parestesi og hodepine

Øyesykdommer

Tegn og symptomer på okulær irritasjon (f.eks. svie, stikking, kløe, lakrimasjon, rødhet), blefaritt, keratitt, tåkesyn og koroidalløsning etter filtreringskirurgi (se pkt. 4.4). Redusert hornhinnefølsomhet, tørre øyne, hornhinneerosjon, ptosis, diplopi

Sykdommer i øre og labyrint

Tinnitus

Hjertesykdommer

Bradykardi, brystmerter, hjertebank, ødem, arytmi, hjerteinfarkt, atrioventrikulær blokk, hjertestans, hjertesvikt

Karsykdommer

Hypotensjon, Raynauds fenomen, kalde hender og føtter

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med eksisterende bronkospastisk sykdom), dyspné, hoste

Gastrointestinale sykdommer

Dysgeusi, kvalme, dyspepsi, diaré, munntørhet, magesmerter, oppkast

Hud- og underhudssykdommer

Alopesi, psoriasisutslett eller forverring av psoriasis, hudutslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Myalgi

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Seksuell dysfunksjon, redusert libido

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Asteni, fatigue

Svært sjeldne tilfeller av forkalkning på hornhinnen har vært forbundet med bruk av fosfatholdige øyedråper hos noen pasienter med allerede betydelig skade på hornhinnen.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen data er tilgjengelig for overdosering med kombinasjonen latanoprost/timolol hos mennesker.

Symptomer

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

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

Behandling

Hvis 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 hvis nødvendig. Symptomatisk behandling. Latanoprost har omfattende førstepassasjemetabolisme gjennom leveren. Intravenøs infusjon av 3 mikrogram/kg hos friske frivillige ga ingen symptomer, men en dose på 5,5-10 mikrogram/kg resulterte i kvalme, magesmerter, svimmelhet, fatigue, rødme og svette. Disse hendelsene var milde til moderate og opphørte uten behandling innen 4 timer etter seponering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, betablokkere – timolol, kombinasjoner, ATC-kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Xatabloc består av to komponenter: latanoprost og timololmaleat. Disse to komponentene senker et forhøyet intraokulært trykk (IOP) gjennom forskjellige virkningsmekanismer, og den kombinerte effekten fører til forbedret senking av IOP sammenlignet med hver komponent gitt alene.

Latanoprost, en analog av prostaglandin F_{2α}, er en selektiv prostanoid FP-reseptoragonist, som senker IOP ved å øke drenasjen av kammervann. Hovedmekanismen er økt uveoskleralt avløp. I tillegg er det rapportert en viss økning i avløpskapasiteten (en reduksjon i trabekelavløpsmotstanden) hos mennesker. Latanoprost har ingen effekt på produksjonen av kammervannet, på blod-kammervannbarrieren og på den intraokulære blodsirkulasjonen. Kronisk øyebehandling med latanoprost av aper som hadde gjennomgått ekstrakapsulær linseekstraksjon påvirket ikke retinas blodkar under fluoresceinangiografi. Ved korttidsbehandling av pseudofake pasienter har latanoprost ikke forårsaket fluoresceinlekkasje i det bakre segmentet av øynene.

Timolol er en beta1- og beta2-adrenerge (ikke-selektiv) reseptorblokker som ikke har noen signifikant sympatomimetisk, direkte myokardhemmende eller membranstabiliserende virkning. Timolol senker IOP ved å redusere produksjonen av kammervann i ciliærepitelet.

Den eksakte virkningsmekanismen er ikke helt fastslått, men en hemming av den økte syntesen av syklisk AMP forårsaket av endogen betaadrenerg stimulering er sannsynlig. Det er ikke vist at timolol påvirker permeabiliteten til blod-kammervannbarrieren for plasmaproteiner i noen betydelig grad. Hos kaniner hadde timolol ingen effekt på den regionale okulære blodstrømmen etter kronisk behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

I dosetitreringsstudier ga øyedråper med kombinasjonen latanoprost/timolol en signifikant større gjennomsnittlig IOP-reduksjon i løpet av døgnet sammenlignet med latanoprost og timolol én gang daglig som monoterapi. To godt kontrollerte, dobbeltblinde seks måneders kliniske studier sammenlignet den IOP-reduserende effekten av latanoprost/timolol med henholdsvis latanoprost og timolol som monoterapi hos pasienter med en IOP på 25 mmHg eller høyere. Etter en 2-4 ukers innledende periode med timolol (gjennomsnittlig reduksjon i IOP på 5 mmHg fra oppstart), ble ytterligere reduksjoner i gjennomsnittlig IOP i løpet av døgnet observert på henholdsvis 3,1, 2,0 og 0,6 mmHg etter 6 måneders behandling med latanoprost/timolol, latanoprost og timolol (to ganger daglig). Den IOP-senkende effekten av latanoprost/timolol vedvarte under en åpen forlengelse av disse studiene i 6 måneder.

Eksisterende data tyder på at den IOP-senkende effekten kan være større med kveldsdosering enn ved morgendosering. Når anbefalingen om enten morgen- eller kveldsdosering vurderes, bør det tas tilstrekkelig hensyn til pasientens livsstil og sannsynlighet for etterlevelse.

Det bør tas i betraktning at hvis den faste kombinasjonen har utilstrekkelig effekt, er det resultater fra studier som indikerer at separat behandling med timolol to ganger om dagen kombinert med latanoprost én gang om dagen kan være effektiv.

Effekt av øyedråper med kombinasjonen latanoprost/timolol inntreffer innen én time, og maksimal effekt oppnås innen seks til åtte timer. Tilstrekkelig IOP-reducerende effekt vedvarer opptil 24 timer med gjentatt dosering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Latanoprost

Absorpsjon

Latanoprost er et isopropylester prodrug som i seg selv er inaktivt, men som blir biologisk aktiv etter hydrolyse av esteraser i hornhinnen til syreformen av latanoprost. Prodrugget absorberes godt gjennom hornhinnen og alt virkestoff som når kammervannet har blitt hydrolysert under passasjen gjennom hornhinnen.

Distribusjon

Studier hos mennesker tyder på at maksimal konsentrasjon i kammervann, ca. 15-30 ng/ml, oppnås etter ca. 2 timer ved lokal administrering av latanoprost alene. Etter lokal administrering hos aper distribueres latanoprost hovedsakelig i det fremre segmentet, konjunktiva og øyelokkene.

Syreformen av latanoprost har en plasmaclearance på 0,40 l/t/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 den systemiske biotilgjengeligheten til syreformen av latanoprost 45 %. Syreformen av latanoprost har en plasmaproteinbinding på 87 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Syreformen av latanoprost metaboliseres praktisk talt ikke i det hele tatt i øyet. Hovedmetabolismen foregår i leveren. I dyrestudier utøver hovedmetabolittene 1,2-dinor- og 1,2,3,4-tetranormetabolittene ingen eller bare svak biologisk aktivitet, og utskillelse skjer hovedsakelig gjennom urinen.

Timolol

Absorpsjon og distribusjon

Maksimal konsentrasjon av timolol i kammervann oppnås ca. 1 time etter lokal administrering av øyedråper. Deler av dosen absorberes systemisk. Maksimal plasmakonsentrasjon på 1 ng/ml oppnås 10-20 minutter etter lokal administrering av én øyedråpe i hvert øye én gang daglig (300 mikrogram/dag).

Biotransformasjon

Plasma halveringstiden til timolol er ca. 6 timer. Timolol metaboliseres i stor grad i leveren.

Eliminasjon

Metabolittene utskilles sammen med noe uendret timolol via urinen.

Latanoprost/Timolol

Ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom latanoprost og timolol har blitt observert, selv om det var en 2 ganger økning i konsentrasjonen til syreformen av latanoprost i kammervann 1-4 timer etter administrering av kombinasjonen latanoprost/timolol sammenlignet med monoterapi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen til de enkelte komponentene er godt etablert. Ingen okulære eller systemiske bivirkninger ble observert hos kaniner behandlet lokalt med den faste kombinasjonen eller ved samtidig administrering av øyedråper med latanoprost og timolol. Studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet med hver av de to komponentene indikerte ingen spesiell risiko for mennesker. Latanoprost påvirket ikke sårheling av hornhinnen hos kaniner. Ved administrering av timolol mer enn én gang daglig, ble imidlertid denne prosessen hemmet i øynene hos kaniner og aper.

For latanoprost har det ikke blitt fastslått noen effekt på fertiliteten hos verken hann- eller hunnrotter, og det har heller ikke blitt påvist teratogene effekter hos rotter og kaniner. Det er ikke observert embryotoksisitet hos rotter etter intravenøs administrering av doser på opptil 250 mikrogram/kg/dag. Latanoprost forårsaket imidlertid embryoføtal toksisitet i form av økt forekomst av sen resorpsjon og abort, samt redusert fostervekt hos kaniner ved intravenøse doser på 5 mikrogram/kg/dag (ca. 100 ganger den kliniske dosen) og høyere.

Timolol viste ingen effekter på fertiliteten hos rotter eller teratogene effekter hos mus, rotter og kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Benzalkoniumklorid (50 % oppløsning)
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E 339i)
Dinatriumfosfat, vannfri (E 339ii)
Saltsyre (E 507) (til pH-justering)
Natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

In vitro studier har vist at et bunnfall oppstår når øyedråper som inneholder tiomersal blandes med øyedråper med latanoprost og timolol. Hvis slike legemidler brukes samtidig med Xatabloc, bør øyedråpene gis med minst 5 minutters mellomrom.

6.3 Holdbarhet

3 år
Etter første åpning: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Etter åpning: Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar flasken i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

LDPE-flaske (5 ml) med dråpeapplikator (dråpespiss), PP-skrukork, sikkerhetsforseglet LDPE-deksel. Hver flaske inneholder 2,5 ml øyedråper, oppløsning.

Pakningsstørrelser:
1 × 2,5 ml

3 × 2,5 ml
6 × 2,5 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Blumont OftaTrading Ltd
33 Old Railway Road
Birkirkara BKR1617
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15258

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mai 2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

12.04.2024