

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fixopost 50 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia ja 5 mg timololia timololimaleaattina.

Yksi tippa sisältää noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia ja 0,15 mg timololia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 ml silmätippaluosta sisältää 50 mg makrogoliglyserolirisiiniolaattia, hydrattu (hydrattua polyoksyetyloitua risiiniöljyä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.

Kellertävä, opaalinhohtoinen liuos, jossa ei käytännössä ole lainkaan hiukkasia.

pH: 5,7–6,2

Osmolaliteetti: 300–340 mOsmol/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fixopost on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen aikuisilla (mukaan lukien iäkkäät) potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio ja joilla paikallishoito beetasalpaajilla tai prostaglandiini-analogeilla ei tuota riittävää vastetta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)*

Suositushoito on yksi silmätipa hoidettavaan silmään kerran vuorokaudessa.

Jos yksi annos jää väliin, annostusta jatketaan seuraavasta annoksesta hoitosuunnitelman mukaisesti. Enimmäisannos on yksi tippa hoidettavaan silmään vuorokaudessa.

*Pediatriset potilaat*

Fixopost-silmätippojen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei tiedetä.

#### Antotapa

Tiputetaan silmään.

Kuten aina silmätippoja käytettäessä, kyynelpussin painamista kahden minuutin ajan sisemmästä silmänurkasta (kyynelpisteen sulkeminen) suositellaan mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi. Silmänurkkaa on painettava heti jokaisen tipan tiputtamisen jälkeen.

Piilolinssi on poistettava ennen silmätipan tiputtamista. Piilolinssi voidaan asettaa takaisin silmään 15 minuutin kuluttua tipan tiputtamisesta.

Jos käytössä on useampi kuin yksi silmään paikallisesti käytettävä lääke, lääkkeiden antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

Kerta-annospakkaus sisältää riittävästi silmätippaliuosta kumpaakin silmää varten.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysainetta. Kerta-annospakkauksen sisältämä liuos on käytettävä heti sen jälkeen, kun pakkaus on avattu tippojen tiputtamiseksi hoidettavaan silmään / hoidettaviin silmiin. Jäljelle mahdollisesti jäävä liuos on hävitettävä heti käytön jälkeen, koska liuos ei säily steriilinä kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen.

#### *Potilasta on neuvottava*

- välttämään koskettamasta tiputuskärjellä silmää tai silmäluomia
- käyttämään silmätippaliuos heti kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen ja hävittämään kerta-annospakkaus käytön jälkeen
- säilyttämään avaamattomat kerta-annospakkaukset suojaussissa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Fixopost-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on

- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai anamneesissa keuhkoastma, keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, sinus-eteiskatkos, toisen tai kolmannen asteen eteiskammiokatkos, jota ei hoideta tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Systeemiset vaikutukset

Muiden paikallisesti käytettävien silmälääkkeiden tavoin myös Fixopost imeytyy systeemisesti. Koska Fixopost sisältää timololia, joka on beeta-adrenerginen aine, samantyyppisiä verenkiertoelimiin, keuhkoihin ja muualle elimistöön kohdistuvia haittareaktioita saattaa esiintyä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmän pinnalle tapahtuvan annostelun jälkeen on pienempi kuin esiintyvyys systeemisen käytön yhteydessä. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

#### Sydän

Beetasalpaajahoidon antamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina ja sydämen vajaatoiminta) ja hypotension, on arvioitava kriittisesti, ja heidän hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia, on seurattava sairauksien pahenemisesta osoittavien merkkien ja haittavaikutuksien havaitsemiseksi.

Beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan, ja siksi beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Timololin annon seurauksena on raportoitu sydämeen kohdistuvia reaktioita, ja harvoja, sydämen vajaatoimintaan liittyneitä kuolemia.

#### Verisuonisto

Vakavaa perifeeristä verenkiertohäiriötä/-sairautta (Raynaud'n taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vakavat muodot) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

#### Hengityselimet

Hengityselinten reaktioita, mukaan lukien bronkospasmin aiheuttama kuolema astmapotilailla, on raportoitu joidenkin beetasalpaajia sisältävien silmään annettavien valmisteiden annostelun jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava Fixopost-valmisteen käytössä lievää/keskivaiketta keuhkoastma- tai keuhkoastma- sairastaville potilaille, ja käyttö on sallittua vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

#### Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia tulee annostella varoen potilaille, joilla on taipumusta spontaaniin hypoglykemiaan, tai joilla on labiili diabetes, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

#### Hypertyreoosi

Beetasalpaajat voivat peittää myös hypertyreoosin oireet.

#### Sarveiskalvon sairaudet

Beetasalpaajia sisältävät silmätipat voivat aiheuttaa silmien kuivuutta. Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on sarveiskalvon sairaus.

#### Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpaajien tunnetut vaikutukset voivat voimistua, kun timololia annetaan potilaille, jotka jo saavat systeemistä beetasalpaajahoidoa. Näiden potilaiden vastetta on seurattava tarkasti.

#### Samanaikainen hoito

Timololilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

#### Muut prostaglandiini-analogit

Kahden tai useamman prostaglandiiniin, prostaglandiini-analogien tai -johdosten samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon aikana potilas, jolla on anamneesissa atopia tai vaikea anafylaktinen reaktio erilaisille allergeeneille, voi reagoida voimakkaammin altistuessaan toistuvasti näille allergeeneille eikä ehkä vastaa tavanomaisiin adrenaliiniannoksiin, joita käytetään anafylaktisten reaktioiden hoidossa.

#### Suonikalvon irtauma

Silmän suonikalvon irtoamisia on raportoitu, kun potilaalle on annettu filtraatiotoimenpiteiden jälkeen kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololia, asetatsolamidia).

#### Kirurginen anestesia

Beetasalpaajia sisältävät silmätipat saattavat estää systeemisten beeta-agonistien, kuten adrenaliinin, vaikutusta. Nukutuslääkärille on kerrottava, jos potilas käyttää timololia sisältävää valmistetta.

#### Värikalvon pigmenttimuutokset

Latanoprosti voi vähitellen muuttaa hoidettavan silmän väriä lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Samoin kuin latanoprostisilmätipilla, värikalvon pigmentaatio lisääntyy valokuvien

perusteella myös 16–20 %:lla kaikista potilaista, joita oli hoidettu säilytysainetta sisältävällä latanoprosti-timololiviitevalmisteella enintään vuoden ajan. Tämä vaikutus ilmeni ennen kaikkea potilailla, joiden silmän värikalvo oli monivärinen, eli vihreä-ruskea, keltaruskea tai sininen/harmaa-ruskea. Vaikutus johtuu melaniinin määrän suurenemisesta värikalvon strooman melanosyyteissä. Mustuaista ympäröivä ruskea pigmentaatio leviää tyypillisesti samankeskisesti hoidettavan silmän reunaosia kohti, mutta koko värikalvo tai osia siitä voi muuttua ruskeammaksi. Potilailla, joilla on tasaisen siniset, harmaat, vihreät tai ruskeat silmät, muutoksia todettiin vain harvoin kliinisissä tutkimuksissa, joissa latanoprostihoito annettiin kaksi vuotta.

Värikalvon väri muuttuu hitaasti ja saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien tai vuosien kuluttua. Väriin muuttumiseen ei ole liittynyt mitään oireita tai patologisia muutoksia.

Värikalvon ruskean pigmentin ei ole havaittu lisääntyvän enää hoidon lopettamisen jälkeen, mutta hoidon aikana tapahtunut värimuutos voi kuitenkin olla pysyvä.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon pigmenttiluomiin eikä -pilkkuihin.

Pigmentin kertymistä trabekkelikudokseen tai muualle silmän etukammioon ei ole havaittu. Potilaan silmät on kuitenkin tutkittava säännöllisesti, ja kliinisestä tilanteesta riippuen hoito voidaan lopettaa, jos värikalvon lisääntyntä pigmentaatiota esiintyy.

Potilaalle on kerrottava ennen hoidon aloittamista, että hoidettavan silmän väri voi muuttua. Jos vain toista silmää hoidetaan, silmät voivat jäädä pysyvästi erivärisiksi.

#### Silmäluomen ja silmäripsien muutokset

Latanoprostin käytön yhteydessä on ilmoitettu silmäluomien ihon mahdollisesti palautuvaa tummumista.

Latanoprosti voi vähitellen muuttaa silmäripsiä ja ohuita ihokarvoja (vellus) hoidettavassa silmässä ja sitä ympäröivällä alueella; silmäripset tai ihokarvat voivat pidentyä, paksuuntua, tummentua, tuuhentua ja silmäripset voivat alkaa kasvaa väärään suuntaan. Muutokset silmäripsissä korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

#### Glaukooma

Latanoprostista ei ole dokumentoitua kokemusta tulehduksellisessa, neovaskulaarisessa tai kroonisessa ahdaskulmaglaukoomassa, avokulmaglaukoomassa tekomykiöpotilailla eikä pigmenttiglaukoomassa. Latanoprosti vaikuttaa mustuaiseen vain vähän tai ei lainkaan, mutta dokumentoitua kokemusta sen käytöstä ahdaskulmaglaukooman akuuteissa kohtauksissa ei ole. Tästä syystä suositellaan varovaisuutta Fixopost-silmätippojen käytössä näissä tiloissa, kunnes lisäkokemusta saadaan.

#### Herpeskeratiitti

Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on ollut herpeskeratiitti. Käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on aktiivinen *herpes simplex* -viruksen aiheuttama keratiitti sekä potilaille, joilla on anamneesissa erityisesti prostaglandiiniainalogien yhteydessä esiintyvä uusiutuva herpeskeratiitti.

#### Makulaturvotus

Makulaturvotusta, mukaan lukien kystistä makulaturvotusta, on raportoitu latanoprostihoidon aikana. Raportit ovat lähinnä koskeneet potilaita, joilla ei ole mykiötä tai joilla on tekomykiö ja repeytymä mykiökotelon takaosassa, ja potilaita, joilla on makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava Fixopost-silmätippojen käytössä näille potilaille.

#### Apuaineet

Fixopost sisältää hydrattua makroglyglyserolirisiniioleaatia (hydrattua polyoksytyloitua risiiniöljyä), joka saattaa aiheuttaa ihoreaktioita. Tästä apuaineesta ei ole pitkäaikaisia turvallisuustietoja.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Fixopost-valmisteella ei ole tehty erityisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia.

Silmänpaineen paradoksaalista kohoamista on raportoitu, kun silmään on samanaikaisesti annettu kahta prostaglandiiniainalogia. Tämän vuoksi kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiiniainalogin tai -johdoksen samanaikaista käyttöä ei suositella.

Hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan johtavat additiiviset vaikutukset ovat mahdollisia, kun beetasalpaajaa sisältäviä silmätippoja käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa.

Voimistunutta systeemistä beetareseptorien salpausta (esim. sydämen sykkeen hidastumista, depressiota) on raportoitu käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6:n estäjien (esim. kinidiinin, fluoksetiinin, paroksetiinin) kanssa.

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, jos Fixopost-valmistetta annetaan potilaalle, joka jo käyttää suun kautta otettavaa beetasalpaajaa. Kahden tai useamman paikallisesti käytettävän beetasalpaajan käyttöä ei suositella.

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu mydriaasia, kun beetasalpaajaa sisältäviä silmätippoja on käytetty samanaikaisesti adrenaliinin kanssa.

Samanaikainen beetasalpaajien käyttö voi voimistaa klonidiinihoidon äkillisestä lopettamisesta aiheutuvaa hypertensiivistä reaktiota.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Ne voivat myös peittää hypoglykemian merkit ja oireet (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

###### *Latanoprosti*

Ei ole riittävästi tietoa latanoprostin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

###### *Timololi*

Ei ole riittävästi tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se aivan tarpeellista. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. Tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu riski kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia on annettu suun kautta. Lisäksi beetareseptorien salpauksen oireita ja löydöksiä (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeuksia ja hypoglykemiaa) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Fixopost-valmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntyntä on seurattava tarkoin ensimmäisten elinpäivien ajan.

Tähän perustuen on Fixopost-valmisteen käyttöä vältettävä raskauden aikana (ks. kohta 5.3).

## Imetys

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Käytettäessä timololia silmätippoina terapeuttisina annoksina, on kuitenkin epätodennäköistä, että rintamaitoon kulkeutuisi sellaisia määriä timololia, jotka aiheuttaisivat kliinisiä beetasalpauksen oireita lapsella. Systemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon.

Tämän vuoksi imettävien naisten ei pidä käyttää Fixopost-valmistetta.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei latanoprostin eikä timololin ole todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Fixopost-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Silmätipat voivat aiheuttaa ohimenevää näön hämärtymistä. Potilaan pitää odottaa tämän oireen häviämistä, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Suurin osa latanoprostin haittavaikutuksista liittyy silmiin. Säilytysaineellisen latanoprostia ja timololia sisältävän viitevalmisteen päätutkimusten jatkovaiheessa saatujen tulosten mukaan 16–20 %:lla potilaista ilmeni värikalvon pigmentaation lisääntymistä, joka voi olla pysyvää. Latanoprostin avoimessa 5 vuoden turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmentaatio lisääntyi 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Muut silmään kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät annon yhteydessä. Timololin vakavimmat haittavaikutukset ovat luonteeltaan systeemisiä, kuten bradykardia, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bronkospasmi ja allergiset reaktiot.

Kuten muutkin paikallisesti käytettävät silmlääkkeet, timololi imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Tämä voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin käytettäessä systeemisiä beetasalpaajia. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmään annon jälkeen on pienempi kuin systeemisen annon jälkeen. Luetellut haittavaikutukset on havaittu beetasalpaajaa sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä.

Säilytysaineellisen latanoprostia ja timololia sisältävän viitevalmisteen kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet hoitoon liittyneet haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksittäin seuraavasti: hyvin yleinen: ( $\geq 1/10$ ), yleinen: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen: ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinainen: ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Hermosto			päänsärky
Silmät	värikalvon pigmentaation lisääntyminen	silmäkipu, silmä-ärsytys (mukaan lukien pistely, polttelu, kutina, roskan tunne silmässä)	sarveiskalvon häiriöt, sidekalvotulehdus, luomitulehdus, silmän verekyys, näön hämärtyminen,

			lisääntynyt kyynelnesteen erityys
Iho ja ihonalainen kudos			ihottuma, vaikea kutina

Fixopost-valmisteen sisältämien yksittäisten aineosien käytön yhteydessä on näiden lisäksi ilmoitettu muita haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa, spontaaneissa haittavaikutusilmoituksissa tai saatavilla olevassa kirjallisuudessa.

Latanoprostin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

### **Haittavaikutustaulukko 2: latanoprosti**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	herpeskeratiitti
Hermosto	heitehuimaus
Silmät	silmäripsien ja silmäluomien ohuiden ihokarvojen (vellus) muutokset (piteneminen, paksuuntuminen, lisääntynyt pigmentaatio ja tuuhentuminen), pisteinen sarveiskalvotulehdus, periorbitaalinen edeema, värikkäisyys, suonikalvoston tulehdus, makulaturvotus mukaan lukien kystinen makulaturvotus, silmien kuivuminen, sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon eroosio, silmäripsien kasvaminen väärään suuntaan, värikkäisyys, valonarkuus, periorbitaaliset ja luomimuutokset, jotka johtavat luomivaon syvenemiseen, silmäluomen turvotus, silmäluomen paikallinen ihoreaktio, silmän sidekalvon pseudopemfigoidi, silmäluomen ihon tummeneminen
Sydän	angina pectoris, epästabili angina pectoris, sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	astma, astman paheneminen, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskipu, nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	rintakipu

Timololin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

### **Haittavaikutustaulukko 3: timololimaleaatti (silmän annettuna)**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	systemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaktinen reaktio, angioedeema, nokkosihottuma, paikallinen tai laajalle levinnyt ihottuma, kutina



Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	muistinmenetys, unettomuus, masennus, painajaiset, hallusinaatio
Hermosto	aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, heitehuimaus, myasthenia graviksen oireiden ja löydösten lisääntyminen, tuntoharhat, päänsärky, pyörtyminen
Silmät	suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. Kohta 4.4), sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvotulehdus, kahtena näkeminen, sarveiskalvon herkkyuden väheneminen, silmä-ärsytyksen oireet ja löydökset (esim. polttelu, pistely, kutina, kyynelhtiminen ja punoitus), silmien kuivuminen, ptoosi, luomitulehdus, näön sumentuminen
Kuulo ja tasapainoelin	korvien soiminen
Sydän	sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, rintakipu, rytmihäiriöt, bradykardia, turvotus, sydämentykytys
Verisuonisto	kylmät kädet ja jalat, hypotensio, Raynaud' n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	bronkospasmi (ennen kaikkea potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus), yskä, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, oksentelu, ripuli, suun kuivuminen, makuhäiriö, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma, psoriaasin kaltainen ihottuma, psoriaasin paheneminen, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	seksuaalinen toimintahäiriö, sukupuolivietin heikkeneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, väsymys

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Fixopost-valmisteen yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

### Oireet

Systeemisen timololin yliannostusoireet ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja sydämenpysähdys.

Latanoprostin yliannostuksella ei tiedetä olevan muita silmään tai koko elimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia kuin silmien ärsytys ja sidekalvon verekkyyys.

### Hoito

Jos yliannostusoireita ilmenee, potilaalle on annettava oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.

Jos silmätippoja nautitaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä:

Tutkimusten mukaan timololi ei ole helposti dialysoitavissa.

Mahahuuhtelu tarvittaessa.

Latanoprosti metaboloituu laajalti maksassa alkureitin metaboliassa. Oireita ei ilmennyt, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille infusoitiin laskimoon 3 mikrog/kg latanoprostia. Annos 5,5–10 mikrog/kg sen sijaan aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Nämä tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät ilman hoitoa 4 tunnin kuluessa infuusion päättymisestä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautien lääkkeet; beetasalpaajat; timololi, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01ED51

### Vaikutusmekanismi

Fixopost koostuu kahdesta aineesta: latanoprostista ja timololimaleaatista. Nämä kaksi aineosaa alentavat kohonnutta silmänpainetta eri vaikutusmekanismien kautta, ja niiden yhteisvaikutus alentaa silmänpainetta enemmän kuin jos ne annetaan yksinään.

Latanoprosti, F<sub>2α</sub>-prostaglandiiniinanalogi, on selektiivinen FP-prostanoidireseptoriagonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta. Sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on uveoskleraalisesta ulosvirtauksen lisääminen. Ihmisellä on raportoitu myös jonkinasteista ulosvirtauksen helpottumista (trabekulaarisen ulosvirtauksen vastuksen vähenemistä). Latanoprosti ei vaikuta merkittävästi kammionesteen tuotantoon, veri-kammioneste-esteeseen eikä silmänsisäiseen verenkiertoon. Pitkäaikainen latanoprostihoito apinoiden silmissä, joihin oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei fluoreseiniangiografiamäärityksen mukaan vaikuttanut verkkokalvon verisuoniin. Lyhytkestoinen latanoprostihoito ei ole aiheuttanut fluoreseiniivuotoa takakammioon tekomykiöpotilailla.

Timololi on beeta-1- ja beeta-2-adrenergisiä reseptoreita (ei-selektiivisesti) salpaava lääkeaine. Sillä ei ole merkittävää sisäsyntyistä sympatomimeettistä, sydänlihasta suoraan suppressoivaa tai membraania stabiloivaa aktiiviteettia. Se alentaa silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostumista sädekehän epiteelissä.

Sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole saatu täysin selville, mutta todennäköisesti se estää endogeenisen beeta-adrenergisen stimulaation seurauksena lisääntyneen syklisen AMP-synteesiä. Timololin ei ole todettu vaikuttavan merkittävästi veri-kammioneste-esteen läpäisevyyteen plasman

proteiineille. Kaniineille annettu pitkäaikainen timololihoito ei vaikuttanut silmän alueelliseen verenvirtaukseen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Kliiniset vaikutukset*

Annostitraustutkimuksissa säilytysaineellinen latanoprostia ja timololia sisältävä viitevalmiste alensi keskimääräistä päivittäistä silmänpainetta merkitsevästi enemmän kuin kerran vuorokaudessa monoterapioina annetut latanoprosti ja timololi. Kahdessa hyvin kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, jotka kestivät kuusi kuukautta, verrattiin säilytysaineellisen latanoprostia ja timololia sisältävän viitevalmisteen silmänpainetta alentavaa vaikutusta latanoprostin ja timololin monoterapioihin potilailla, joiden silmänpaine oli vähintään 25 mmHg tai korkeampi. Run-in-jakso timololilla kesti 2–4 viikkoa (silmänpaine aleni keskimäärin 5 mmHg tutkimukseen ottohetkestä). Sen jälkeen 6 kuukauden ajan annettu hoito alensi keskimääräistä päivittäistä silmänpainetta entisestään seuraavasti: säilytysaineellinen latanoprostia ja timololia sisältävä viitevalmiste 3,1 mmHg, latanoprosti 2,0 mmHg ja timololi (kahdesti vuorokaudessa) 0,6 mmHg. Säilytysainetta sisältävän latanoprosti-timololiviitevalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus säilyi näiden tutkimusten jälkeen tehdyssä 6 kuukauden avoimessa jatkotutkimuksessa.

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että ilt-annostelu saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannostelu. Jommankumman annostelujankohdan suosittelemisessa on kuitenkin otettava riittävästi huomioon potilaan elämäntapa ja todennäköinen hoitomyöntyvyys.

Jos yhdistelmävalmisteen teho ei ole riittävä, on hyvä muistaa, että tutkimukset viittaavat siihen, että hoito erikseen annettavilla timololilla (2 x vrk) ja latanoprostilla (1 x vrk) voi silti olla tehokas.

Säilytysaineellisen latanoprostia ja timololia sisältävän viitevalmisteen vaikutus alkaa tunnin kuluessa, ja sen enimmäisvaikutus saavutetaan 6–8 tunnin kuluessa. Toistuvassa annossa silmänpainetta riittävästi alentavan vaikutuksen on osoitettu säilyvän enintään 24 tunnin ajan annostelusta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Säilytysaineettomia Fixopost-silmätippoja tutkittiin kolme kuukautta kestäneessä satunnaistetussa tutkijalta sokkoutetussa tutkimuksessa, jossa säilytysaineettomia Fixopost-silmätippoja verrattiin säilytysaineelliseen latanoprostia ja timololia sisältävään viitevalmisteseen 242 potilaalla, joilla oli kohonnut silmänpaine tai avokulmaglaukooma, joka ei pysynyt riittävässä hoitotasapainossa monoterapialla. Ennen tutkimuksen alkua potilaita oli hoidettu ja sairautta kontrolloitu vähintään 2 kuukauden ajan joko viitevalmisteella tai sen rinnakkaisvalmisteella (säilytysaineellinen yhdistelmävalmiste, joka sisälsi 50 mikrogrammaa latanoprostia ja 5 mg timololia millilitrassa).

Tehon ensisijainen muuttuja oli silmänpaineen muutos lähtötilanteen ja päivän 84 välillä.

Fixopost silmätipat alensivat silmänpainetta päivään 84 mennessä 0,49 mmHg. Silmänpaineen aleneminen oli samansuuruinen kuin säilytysaineellisen latanoprostia ja timololia sisältävän viitevalmisteen (50 mikrog/5 mg millilitrassa) käytön yhteydessä.

<b>Vaikkeammin sairas silmä (mITT-populaatio)</b>		<b>Fixopost</b>	<b>Viitevalmiste</b>
Lähtötilanne (päivä 0)	n Keskiarvo ± keskihajonta	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
Päivä 84	n Keskiarvo ± keskihajonta	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Keskimääräinen muutos (päivä 0 – päivä 84)	n Keskiarvo ± keskihajonta [95 %:n CI]	122 <b>-0,49 ± 1,80</b> [-0,81; -0,17]	110 <b>-0,49 ± 2,25</b> [-0,92; -0,07]

Tilastollinen analyysi	Mukautettu keskimääräinen ero $\pm$ keskivirhe [95 %:n CI]	<b>0,01 <math>\pm</math> 0,25</b> <b>[-0,48; 0,50]</b>	
------------------------	--	---	--

mITT = modifioitu hoitoaikkeen mukainen populaatio (modified intent-to-treat), n = tutkimusryhmässä olleiden potilaiden lukumäärä, joista on saatavana tietoja, CI = luottamusväli

Kolme kuukautta kestänyt tutkimus osoitti, ettei Fixopost-silmätippoihin liittynyt muita silmähaittavaikutuksia kuin ne, jotka on jo hyvin dokumentoitu bentsalkoniumkloridia säilytysaineena sisältävällä latanoprosti-timololiviitevalmisteella. Fixopost-valmisteeseen liittyi viitevalmisteeseen verrattuna vähemmän annon yhteydessä ilmeneviä subjektiivisia oireita päivään 84 mennessä (ärsytys/polttelu/pistely: Fixopost 20,5 % vs. viitevalmiste 41,8 %,  $p < 0,001$ ; kutina: Fixopost 4,9 % vs. viitevalmiste 13,9 %,  $p = 0,010$ ) ja subjektiivisia oireita muulloin kuin annon yhteydessä (ärsytys/polttelu/pistely: Fixopost 7,4 % vs. viitevalmiste 12,7 %,  $p = 0,094$ ; kutina: Fixopost 1,6 % vs. viitevalmiste 13,6 %,  $p < 0,001$ ).

Joitakin systeemisiä haittavaikutuksia, jotka tunnetaan jo hyvin timololin osalta, mutta joita ei ole ilmennyt säilytysaineellisen latanoprostia ja timololia sisältävän viitevalmisteen kliinisissä tutkimuksissa (ks. Kohta 4.8), on havaittu melko harvoin: makuhäiriö, rytmihäiriöt ja väsymys.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Latanoprosti

#### *Imeytyminen*

Latanoprosti on isopropyyliesterin aihiolääke, joka on itsessään inaktiivinen, mutta muuttuu sarveiskalvon esteraasien hydrolysaation seurauksena biologisesti aktiiviseksi latanoprostihapoksi. Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi, ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisyn yhteydessä.

#### *Jakautuminen*

Ihmisellä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että latanoprostimonoterapiassa enimmäispitoisuus kammionesteessä on noin 15–30 ng/ml, ja se saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikallisesta annosta. Apinoiden silmiin paikallisesti annettu latanoprosti jakautuu ensisijaisesti etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin.

Latanoprostihapon puhdistuma plasmassa on 0,40 l/h/kg ja sen jakaantumistilavuus on pieni (0,16 l/kg), minkä vuoksi puoliintumisaika plasmassa on lyhyt (17 minuuttia). Silmään paikallisesti annetun latanoprostihapon systeeminen biologinen hyötyosuus on 45 %. Se sitoutuu plasman proteiineihin 87-prosenttisesti.

#### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Latanoprostihappo ei metaboloitu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä vaan pääasiassa maksassa. Sen päämetaboliitit ovat 1,2-dinori ja 1,2,3,4-tetranori. Eläintutkimusten mukaan niillä ei ole biologista aktiviteettia lähes lainkaan. Ne erittyvät ensisijaisesti virtsaan.

### Timololi

#### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Timololin enimmäispitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin yhdessä tunnissa silmätippojen paikallisen annon jälkeen. Osa annoksesta imeytyy systeemisesti, ja enimmäispitoisuus plasmassa (1 ng/ml) saavutetaan 10–20 minuutin kuluttua siitä, kun kumpaankin silmään on annosteltu yksi tippa kerran vuorokaudessa (300 mikrog/vrk).

#### *Biotransformaatio*

Timololin puoliintumisaika plasmassa on noin 6 tuntia. Timololi metaboloituu laajalti maksassa.

### *Eliminaatio*

Timololin metaboliitit ja pieni määrä muuttumatonta timololia erittyvät virtsaan.

### Säilytysaineellinen latanoprostia ja timololia sisältävä viitevalmiste

#### *Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet*

Latanoprostin ja timololin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tosin monoterapiaan verrattuna, latanoprostihapon pitoisuus kammionesteessä noin kaksinkertaistui 1–4 tunnin kuluttua säilytysaineellisen latanoprostia ja timololia sisältävän viitevalmisteen annosta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yksittäisten aineosien silmään ja koko elimistöön liittyvät turvallisuusprofiilit on selvitetty tarkoin. Silmään tai koko elimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu kaniineilla, joille annettiin paikallisesti latanoprostin ja timololin kiinteää yhdistelmää tai samanaikaisesti erillisiä latanoprostia ja timololia sisältäviä silmätippaliuoksia. Farmakologisissa turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevilla tutkimuksilla millään aineosalla ei osoitettu erityisiä riskejä ihmiselle. Latanoprosti ei vaikuttanut sarveiskalvon haavan paranemiseen kaniinilla. Timololi sen sijaan esti sarveiskalvon haavan paranemista kaniinin ja apinan silmässä annettaessa sitä useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Latanoprostilla ei ole osoitettu vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen eikä teratogeenista riskiä rotille ja kaniineille. Alkiotoksisuutta ei todettu annettaessa latanoprostia rotille laskimoon enintään 250 mikrog/kg/vrk. Annettaessa latanoprostia suonensisäisesti kaniineille vähintään 5 mikrog/kg/vrk (noin 100-kertainen annos kliiniseen annokseen verrattuna), se aiheutti kuitenkin alkio- ja sikiötoksisuutta, joka ilmeni tyypillisesti myöhäisessä vaiheessa tapahtuvan resorption ja keskenmenojen lisääntymisenä ja sikiöpainon alenemisenä. Timololilla ei todettu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen eikä teratogeenisuutta hiirillä, rotilla ja kaniineilla.

### *Silmätoksisuus*

Fixopost-silmätippojen tiputtaminen eläinten silmiin kaksi kertaa vuorokaudessa 28 vuorokauden ajan ei osoittanut paikallisia eikä systeemisiä toksisia vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogoliglyserolirisiniioleaatit, hydrattu  
Sorbitoli  
Makrogoli  
Karbomeeri  
Dinatriumedetaatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Suojapussin avaamisen jälkeen: kerta-annospakkaukset on käytettävä 1 kuukauden kuluessa.  
Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen: käytettävä heti ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.  
Käyttämättömät kerta-annospakkaukset on pidettävä suojapussissa sen avaamisen jälkeen. Herkkä valolle.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei lämpötilan suhteen vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Kerta-annospakkaukset on pidettävä suojapussissa. Herkkä valolle.

Avatun pakkauksen säilytys, ks. Kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)**

Suojapussiin (polyeteeni/alumiini/polyesteri) on pakattu 5 kerta-annospakkausta (LDPE-muovia), joista kukin sisältää 0,2 ml silmätippaliuosta.

Pakkauskoot: 30 (6 x 5) tai 90 (18 x 5) kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34648

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.11.2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.04.2023

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06-04-2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen kotisivuilta [www.fimea.fi/](http://www.fimea.fi/)

## PRODUKTRESUMÉ

### 4. 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 polyoxylyricinolja).

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 administreringsätt

##### 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.

##### Administreringsätt

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 avlägnas 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, 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. kranskärtsjukdom, 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 cirkulationsrubbnings/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 upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

#### Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats hos patienter som behandlats med läkemedel som hämmar produktionen av kammarvatten i ögat (t ex timolol, acetazolamid).

#### Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av  $\beta$ -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 melaninnehåll 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 makroglycerolhydroxistearat (hydrogenerad polyoxylyricinolja) 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 betablokad 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.

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 betablokad (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  $< 1/1\ 000$ ), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar som observerats i kliniska studier**

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math> till &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math> till &lt; <math>1/100</math>)</b>
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk
Ögon	Hyperpigmentering av iris	Ögonsmärta, ögonirritation (inklusive sveda, brännande känsla,	Korneala störningar, konjunktivit, blefarit, hyperemi i ögat, dimsyn, ökad lakrimation

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ till <1/10)	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ till <1/100)
		klåda, främmande kroppskänsla i ögat)	
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, bröstorg 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,

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

Organsystem	Biverkningar
	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, dimesyn
Öron och balansorgan	Tinnitus
Hjärtat	Hjärtstillestånd, hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, kongestiv hjärtsvikt, bröstsmärta, arytm, bradykardi, ödem, hjärtklappning
Blodkärl	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
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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 understödande.

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  $\beta_1$ - och  $\beta_2$ -adrenerg (icke-selektiv) receptorblockerare som inte har någon signifikant sympatomimetisk, direkt myokardiedepressiv eller membranstabiliserande verkan. Timolol sänker IOP genom att minska bildningen av kammarvatten i det ciliära epitelet.

Den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd, men sannolikt föreligger en hämning av den ökade syntesen av cykliskt AMP som orsakas av endogen beta-adrenerg stimulans. Timolol 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 dositeringsstudier 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 kvällsdosering än med morgondosering, men när man överväger rekommendation av antingen morgon- eller kvällsdosering 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 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.

<b>Sämsta ögat (mITT population)</b>		<b>Fixopost</b>	<b>Referensprodukt</b>
Baslinje (Dag 0)	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 <b>-0,49 ± 1,80</b> [-0,81; -0,17]	110 <b>-0,49 ± 2,25</b> [-0,92; -0,07]
Statistisk analys	Justerad medelskillnad ± SE [95 % CI]	<b>0,01 ± 0,25</b> <b>[-0,48; 0,50]</b>	

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, arytm och trötthet.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### 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-tetranorformerna 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 sårhäkning 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**

34648

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

Datum för första godkännande: 19.11.2018  
Datum för den senaste förnyelsen: 26.04.2023

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

06.04.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).