

 5. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Betalataz, øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31554

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betalataz

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 50 mikrogram latanoprost og 5 mg timolol (som 6,8 mg timololmaleat).

1 dråbe opløsning indeholder ca. 1,5 mikrogram latanoprost og 0,15 mg timolol (som 0,204 mg timololmaleat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 25 mg macrogolglycerolhydroxystearat 40 (se pkt. 4.4).

Hver ml opløsning indeholder 6,54 mg fosfater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, farveløs, vandig opløsning, fri for synlige partikler.

pH: 5,5-6,5.

Osmolalitet: 290 mOsm/Kg ± 10 %.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Betalataz er indikeret hos voksne (herunder ældre) til reduktion af intraokulært tryk hos patienter med åbenvinklet glaukom og okulær hypertension, som responderer utilstrækkeligt på lokale betablokkere eller prostaglandinanaloger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne (herunder ældre)*

Den anbefalede behandling er 1 øjendråbe i det/de angrebne øje/øjne én gang dagligt.

Hvis en dosis glemmes, skal behandlingen fortsætte med den næste planlagte dosis. Dosis må ikke overskride 1 dråbe i det/de angrebne øje/øjne dagligt.

*Pædiatrisk population*

Latanoprost/timolols sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt.

Administration

Okulær brug (til anvendelse i øjet).

Kontaktlinser skal tages ud inden drypning af øjnene, og de kan isættes igen 15 minutter efter drypning (se pkt. 4.4).

Såfremt der anvendes mere end et lokaltvirkende øjenpræparat, bør lægemidlerne administreres med mindst 5 minutters mellemrum.

Ved brug af nasolakrimal okklusion eller lukning af øjenlågene i 1-2 minutter, kan den systemiske absorption reduceres. Dette kan medføre et fald i forekomsten af systemiske bivirkninger og forøget lokal aktivitet.

Betalataz øjendråber er en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmiddel.

**4.3 Kontraindikationer**

Betalataz er kontraindiceret til patienter med:

* Reaktiv luftvejssygdom, herunder bronkial astma eller bronkial astma i anamnesen, svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* Sinusbradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, anden- eller tredjegrads atrioventrikulært blok, der ikke kontrolleres med pacemaker, åbenlyst hjertesvigt, kardiogent shock.
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Systemisk virkning

Ligesom øvrige lokalt applicerede oftalmiske lægemidler kan Betalataz absorberes systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof timolol kan der forekomme samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For reduktion af den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Hjerte

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina, hjertesvigt) og i hypotensionsbehandling bør behandling med betablokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre stoffer bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære lidelser bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og bivirkninger.

På grund af dets negative effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

Der er indberettet hjertereaktioner, og i sjældne tilfælde død i forbindelse med hjertesvigt, efter administration af timolol.

Vaskulære sygdomme

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/-lidelser (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

Respiratoriske lidelser

Der er indberettet respiratoriske reaktioner, herunder død på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere. Betalataz bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Hypoglykæmi/diabetes

Betablokkere bør anvendes med forsigtighed til patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan tilsløre tegnene og symptomerne på akut hypoglykæmi.

Betablokkere kan også tilsløre tegn på hypertyreoidisme.

Cornea-sygdomme

Oftalmologiske betablokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med cornea-sygdomme skal behandles med forsigtighed.

Andre betablokkere

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk beta-blokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk betablokker. Disse patienters respons skal observeres nøje. Brugen af to beta-adrenerge blokkere frarådes (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med betablokkere kan patienter med atopi eller svær anafylaksi over for forskellige allergener i anamnesen, reagere kraftigt på gentaget eksponering for sådanne allergener og ikke respondere på den typiske dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

Choroidalløsning

Der er indberettet choroidalløsning ved samtidig administration af vandig tryksænkende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

Kirurgisk anæstesi

Βeta-blokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske beta-agonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

Samtidig behandling med andre lægemidler

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

Andre prostaglandinanaloger

Samtidig brug af to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater frarådes (se pkt. 4.5).

Farveændring i iris Latanoprost kan gradvist ændre øjenfarven ved at øge mængden af brunt pigment i iris. Ligesom med latanoprost øjendråber er der set pigmentforøgelse hos 16-20 % af alle patienter behandlet med latanoprost/timolol i op til et år (påvist ved fotografier). Denne effekt er overvejende set hos patienter, hvor iris har en blandet farve, f.eks. grøn-brun, gul-brun eller blå/grå-brun. Farveændringen skyldes et øget indhold af melanin i stromal-melanocytterne i iris.

Den brune pigmentering omkring pupillen breder sig typisk koncentrisk mod periferien af det behandlede øje, men hele iris eller dele af denne kan blive mere brunlig. Hos patienter med homogene blå, grå, grønne eller brune øjne er ændringen kun sjældent set i løbet af to års behandling med latanoprost i kliniske forsøg.

Farveændringen af iris indtræffer langsomt og er måske ikke synlig i adskillige måneder til år. Farveændringen har hidtil ikke været forbundet med symptomer eller patologiske ændringer.

Der er ikke iagttaget yderligere stigning af brunt pigment i iris efter behandlingens ophør, men den opnåede farveændring kan være permanent.

Hverken nævi eller pletter på iris er blevet påvirket af behandling.

Akkumulation af pigment i trabekelværket eller andetsteds i forkammeret er ikke set, men patienter bør undersøges regelmæssigt. Afhængigt af den kliniske situation kan behandlingen seponeres, hvis der forekommer øget irispigmentering.

Før behandlingen indledes, bør patienterne oplyses om muligheden for ændring af øjenfarven. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromi.

Ændringer i øjenlåg og øjenvipper

Der er indberettet mørkfarvning af huden på øjenlågene, som kan være reversibel, i forbindelse med brugen af latanoprost.

Latanoprost kan gradvist ændre øjenvipper og vellushår i det behandlede øje. Disse ændringer omfatter øget længde, tykkelse, pigmentering og antal vipper eller hår, og øjenvipper der vokser i forkert retning. Ændringer i øjenvipper er reversible ved seponering af behandlingen.

Glaukom

Der er ingen dokumenteret erfaring med latanoprost ved inflammatorisk, neovaskulær eller kronisk snævervinklet glaukom, ved åbenvinklet glaukom hos pseudophakiske patienter og ved pigmentglaukom. Latanoprost har ingen eller kun ringe virkning på pupillen, men der er ingen dokumenteret erfaring ved akutte anfald af snævervinklet glaukom. Det anbefales derfor, at Betalataz anvendes med forsigtighed ved disse tilstande, indtil der er opnået mere erfaring.

Herpes keratitis

Latanoprost bør anvendes med forsigtighed hos patienter med fortilfælde af herpes keratitis og bør undgås i tilfælde af aktiv herpes simplex keratitis og hos patienter med recidiv herpes keratitis i anamnesen, især i forbindelse med prostaglandin-analoger.

Maculaødem

Der er indberettet maculaødem, herunder cystoidt maculaødem, ved behandling med latanoprost. Disse tilfælde er hovedsageligt forekommet hos afakiske patienter, hos pseudofakiske patienter med en iturevet baglinsekapsel eller hos patienter med kendt risiko for maculaødem. Betalataz skal derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Hjælpestoffer

Betalataz indeholder macrogolglycerolhydroxystearat 40, som kan medføre hudreaktioner.

Betalataz indeholder 6,54 mg fosfater i hver ml opløsning (se pkt. 4.8).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med latanoprost/timolol.

Der er indberettet paradoksale stigninger i det intraokulære tryk efter samtidig brug af to prostaglandinanaloger. Det frarådes derfor at bruge to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater samtidigt.

Når oftalmologiske betablokker-opløsninger indgives samtidig med orale kalciumkanalblokkere, beta-adrenerge midler, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika eller guanetidin, er der en potentiel additiv effekt, som kan medføre hypotension og/eller bradykardi.

Der er indberettet forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk beta-blokering kan potenseres, når latanoprost/timolol gives til patienter, som allerede er i behandling med en oral beta-adrenerg blokker. Brugen af to eller flere topikale beta-adrenerge blokkere anbefales ikke.

Der er indrapporteret tilfælde af mydriasis ved samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinefrin).

Den hypertensive reaktion ved pludselig seponering af clonidin kan forstærkes, når der tages beta-blokkere.

Betablokkere kan øge antidiabetikas hypoglykæmiske effekt. Betablokkere kan tilsløre tegnene og symptomerne på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

I dyreforsøg har hverken latanoprost eller timolol vist påvirkning af mandlig og kvindelig fertilitet.

Graviditet

*Latanoprost*

Der er ingen fyldestgørende data vedrørende brug af latanoprost til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

*Timolol*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af timolol til gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For reduktion af den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når betablokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos den nyfødte, når betablokkere har været administreret frem til fødslen. Hvis Betalataz administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første dage af livet.

Som konsekvens heraf bør Betalataz ikke bruges under graviditet (se pkt. 5.3).

Amning

Betablokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det ikke

sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Latanoprost og dets metabolitter kan passere over i modermælken.

Betalataz bør derfor ikke anvendes af ammende kvinder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Betalataz kan i mindre grad påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Lige som ved andre øjenpræparater kan instillation af øjendråber forårsage forbigående sløring af synet. Indtil dette er gået over, bør patienter ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hovedparten af latanoprosts bivirkninger relaterer sig til øjnene. Data fra et pivotalt forlængelsesforsøg med latanoprost/timolol viser, at 16-20 % af patienterne udvikler øget irispigmentering, som kan blive permanent. I et åbent 5-års sikkerhedsforsøg med latanoprost udviklede 33 % af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.4). Andre okulære bivirkninger var generelt forbigående og forekom i forbindelse med drypning. De alvorligste bivirkninger set med timolol var af systemisk natur og omfattede bradykardi, arytmi, kongestivt hjertesvigt, bronkospasme og allergiske reaktioner.

Som andre topikalt administrerende oftalmologiske præparater absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration. De nævnte bivirkninger omfatter reaktioner set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere.

Behandlingsrelaterede bivirkninger set i kliniske forsøg med latanoprost og timolol er angivet herunder.

Bivirkningerne er anført efter følgende hyppigheder

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Tabel 1: Bivirkninger set under forsøg med latanoprost/timolol

| *Systemorganklasse* | *Meget almindelig*  | *Almindelig* | *Ikke almindelig* |
| --- | --- | --- | --- |
| Nervesystemet  |  |  | Hovedpine |
| Øjne  | Øget irispigmentering | Øjensmerter, øjenirritation (herunder svien, brændende fornemmelse, kløe, fornemmelse af fremmedlegeme)  | Cornea-lidelser, konjunktivitis, blefaritis, hyperæmi i øjet, sløret syn, øget lacrimation |
| Hud og subkutane væv  |  |  | Udslæt, kløe |

Yderligere bivirkninger er specifikt rapporteret efter brug af enkeltkomponenterne i Betalataz, enten i kliniske forsøg, som spontane rapporter eller i litteraturen.

**For latanoprost er disse**

Bivirkningstabel 2: Latanoprost

| *Systemorganklasse* | *Bivirkninger* |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Herpes keratitis |
| Nervesystemet  | Svimmelhed |
| Øjne  | Ændringer af øjenvipperne og vellushår (øget længde, tykkelse, pigmentering og antal øjenvipper), punktformig keratitis, periorbital ødem, iritis, uveitis, maculaødem herunder cystisk makulaødem, tørre øjne, keratitis, cornea-ødem, cornea-erosion, trichiasis, iriscyste, lysfølsomhed, periorbital og øjenlågsforandringer der resulterer i dybere øjenlågsfurer, pseudopemfigoid af den okulære conjunctiva+, mørkfarvning af øjenlåg.  |
| Hjerte  | Angina, ustabil angina, palpitationer  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Astma, astmaeksacerbation, dyspnø  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Myalgi, artralgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Brystsmerter |

+ Kan potentielt være relateret til konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid, der er en del af latanoprost øjendråber, opløsning.

**For timolol er disse**

Bivirkningstabel 3: Timololmaleat (okulær administration)

| *Systemorganklasse* | *Bivirkninger* |
| --- | --- |
| Immunsystemet  | Systemiske allergiske reaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria, lokal og generaliseret udslæt  |
| Metabolisme og ernæring  | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Hukommelsestab, insomni, depression, mareridt, hallucination  |
| Nervesystemet  | Cerebrovaskulær hændelse, cerebral iskæmi, svimmelhed, stigninger i tegn og symptomer på myasthenia gravis, paræstesi, hovedpine, synkope |
| Øjne  | Choroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4), cornea-erosion, keratitis, diplopi, nedsat corneasensitivitet, tegn og symptomer på øjenirritation (f.eks. brænden, svien, kløe, tåreflåd og rødme), tørre øjne, ptosis, blefaritis, sløret syn |
| Øre og labyrint  | Tinnitus |
| Hjerte  | Hjertestop, hjertesvigt, atrioventrikulær blok, kongestivt hjertesvigt, brystsmerter, arytmi, bradykardi, ødemer, palpitationer |
| Vaskulære sygdomme  | Kolde hænder og fødder, hypotension, Raynauds fænomen  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Bronkospasme (især hos patienter med forudgående bronkospatisk lidelse), hoste, dyspnø  |
| Mave-tarm-kanalen  | Mavesmerter, opkastning, diarré, mundtørhed, dysgeusi, dyspepsi, kvalme  |
| Hud og subkutane væv  | Hududslæt, psoriasislignende udslæt, eksacerbation af psoriasis, alopeci |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Myalgi |
| Det reproduktive system og mammae  | Seksuel dysfunktion, nedsat libido |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Asteni, træthed |

Der er meget sjældne indberetninger om tilfælde af cornea-kalcifikation i forbindelse med brugen af fosfatholdige øjendråber hos nogle patienter med signifikant beskadigede corneas.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen data tilgængelige med hensyn til overdosering af latanoprost/timolol hos mennesker.

Symptomer

Systemiske overdoseringssymptomer af timolol er: Bradykardi, hypotension, bronkospasmer og hjertestop.

Bortset fra øjenirritation og konjunktival hyperæmi kendes ingen andre okulære eller systemiske bivirkninger ved overdosering af latanoprost.

Behandling

Hvis der opstår symptomer på overdosering, skal behandlingen være symptomatisk og understøttende.

Hvis lægemidlet fejlagtigt indtages oralt, kan følgende oplysninger være nyttige:

Undersøgelser har vist, at det er svært at fjerne timolol ved dialyse. Maveskylning om nødvendigt. Latanoprost har en stor first pass-metabolisme i leveren. Intravenøs infusion af 3 mikrogram/kg hos raske frivillige gav ingen symptomer, men en dosis på 5,5-10 mikrogram/kg gav kvalme, mavesmerter, svimmelhed, træthed, hedeture og svedafsondring. Disse tilfælde var milde til moderate i sværhedsgrad og forsvandt uden behandling inden for 4 timer efter ophør af infusionen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologisk betablokker - timolol, kombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Betalataz består af to komponenter: Latanoprost og timololmaleat. Begge stoffer sænker forhøjet intraokulært tryk ved forskellige virkningsmekanismer. Den kombinerede effekt resulterer i en yderligere reduktion af det intraokulære tryk sammenlignet med de respektive stoffer hver for sig.

Latanoprost, en prostaglandin F2α-analog, er en selektiv prostanoid FP-receptoragonist, som reducerer det intraokulære tryk ved at øge kammervandsafløbet. Hovedvirknings-mekanismen er et øget uveoscleralt afløb. Yderligere er der rapporteret om et lettere afløb (reduktion i trabeculær afløbsmodstand) hos mennesker. Latanoprost har ingen signifikant virkning på produktionen af kammervæske, blod-kammervandbarrieren eller på den intraokulære blodcirkulation. Kronisk latanoprostbehandling af abeøjne, der har gennemgået ekstrakapsulær linseekstraktion, påvirkede ikke blodkarrene i retina. Dette blev påvist ved fluorescein angiografi. Under korttidsbehandling har latanoprost ikke induceret fluorescein-lækage i det bagerste kammer i pseudophakiske humane øjne.

Timolol er en beta-1 og beta-2 adrenerg (ikke-selektiv) receptorblokker, som ikke har signifikant egentlig sympatomimetisk, direkte myokardiedepressiv eller membran-stabiliserende aktivitet. Timolol sænker det intraokulære tryk ved at reducere produktionen af kammervæske i det ciliære epitel. Den præcise virkningsmekanisme er ikke nøjagtig fastlagt, men det er sandsynligt, at der sker en hæmning af den øgede syntese af cyklisk AMP forårsaget af endogen beta-adrenerg stimulation. Timolol har ingen signifikant virkning på blod-kammervandbarrierens permeabilitet for plasmaproteiner. Hos kaniner havde kronisk behandling med timolol ingen effekt på den lokale okulære blodgennemstrømning.

Farmakodynamisk virkning

*Klinisk virkning og sikkerhed*

I forsøg, der skulle fastlægge dosis, sænkede latanoprost/timolol det gennemsnitlige daglige intraokulære tryk signifikant mere end latanoprost og timolol administreret en gang dagligt som monoterapi. I to velkontrollerede, dobbeltblinde 6-måneders kliniske forsøg blev latanoprost/timolols reducerende effekt på det intraokulære tryk sammenlignet med latanoprost og timolol i monoterapi med patienter med et intraokulært tryk på mindst 25 mmHg. Efter en 2-4 ugers indkøringsperiode med timolol (gennemsnitlig sænkning af det intraokulære tryk med 5 mmHg fra inklusion) blev en yderligere sænkning af det gennemsnitlige diurnale intraokulære tryk observeret efter 6 måneders behandling med latanoprost og timolol (to gange daglig) på hhv. 3,1, 2,0 og 0,6 mmHg. Latanoprost/timolols reducerende effekt på det intraokulære tryk blev bibeholdt i 6 måneder i åbne forlængelser af disse forsøg.

Eksisterende data viser, at dosering om aftenen kan resultere i en mere effektiv reduktion af det intraokulære tryk end dosering om morgenen. Inden en eventuel rekommandation om enten morgen- eller aftendosering gives, bør der tages hensyn til patientens livsstil og sandsynlige compliance.

Det bør bemærkes, at der kan være tilfælde, hvor den faste kombination er utilstrækkelig. I disse tilfælde har resultater af kliniske forsøg vist, at administration af timolol 2 gange daglig og latanoprost 1 gang daglig stadig kan være effektiv.

Latanoprost/timolol begynder at virke inden for en time og har maksimal effekt inden for 6-8 timer. Adækvat intraokulær tryksænkende effekt opretholdes i op til 24 timer efter gentagne behandlinger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Latanoprost

*Absorption*

Latanoprost er et isopropylester prodrug, som i sig selv er inaktivt. Latanoprost bliver i cornea hydrolyseret af esterase til den biologisk aktive latanoprost-syre. Prodruget absorberes godt gennem cornea, og alt lægemiddelstof, der passerer over i kammervæsken, hydrolyseres ved passagen gennem cornea.

*Fordeling*

Forsøg med lokal administration af latanoprost hos mennesker tyder på, at den maksimale koncentration i kammervæsken, ca. 15-30 ng/ml, nås efter ca. 2 timer. Efter lokal applikation hos aber fordeles latanoprost primært i forreste kammer, bindehinder og øjenlåg.

Latanoprost-syren har en plasmaclearance på 0,4 l/time/kg og et lille fordelingsvolumen, 0,16 l/kg, hvilket resulterer i en kort plasmahalveringstid, 17 minutter. Efter lokal okulær administration er den systemiske biotilgængelighed af latanoprost-syren 45 %. Latanoprost-syren har en plasmaprotein-binding på 87 %.

*Biotransformation og elimination*

Der er stort set ingen metabolisme af latanoprost-syren i øjet. Hovedmetabolismen foregår i leveren. I dyreforsøg udviser hovedmetabolitterne, 1,2-dinor og 1,2,3,4-tetranor metabolitterne, ingen eller kun svag biologisk aktivitet, og metabolitterne udskilles primært via urinen.

Timolol

*Absorption og distribution*

Den maksimale timololkoncentration i kammervæsken opnås ca. 1 time efter lokal administration af øjendråber. En del af dosis absorberes systemisk, og efter lokal administration af en øjendråbe i hvert øje en gang daglig (300 mikrogram/dag) nås efter 10-20 minutter maksimum plasmakoncentration, 1 ng/ml.

*Biotransformation*

Plasmahalveringstiden for timolol er ca. 6 timer. Timolol bliver i stor udstrækning metaboliseret i leveren.

*Elimination*

Metabolitterne udskilles via urinen sammen med noget uomdannet timolol.

Latanoprost/timolol

*Pharmakokinetisk/farmakodynamisk relation*

Der er ikke observeret nogle farmakokinetiske interaktioner mellem latanoprost og timolol, skønt der er en tendens til en fordobling i koncentrationen af latanoprost-syren i kammervæsken 1-4 timer efter administrering af latanoprost/timolol sammenlignet med monoterapi.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den okulære og systemiske sikkerhedsprofil for de enkelte stoffer er godt belyst. Der er ikke set nogle okulære eller systemiske bivirkninger hos kaniner behandlet lokalt med den faste kombination eller med samtidig administrering af øjendråber med latanoprost og timolol.

Farmakologiske, gentoksiske og carcinogene sikkerhedsforsøg med hvert enkelt stof indikerede ingen særlig risiko for mennesker. Latanoprost påvirkede ikke corneasårheling hos kaniner. Timolol hæmmede derimod processen i kanin- og abeøjne, når timolol administreres hyppigere end en gang daglig.

Latanoprost påvirker ikke fertiliteten hos han- og hunrotter, og der er ikke set nogen teratogen effekt hos rotter og kaniner. Der blev ikke observeret embryotoksicitet hos rotter efter intravenøs indgift af op til 250 mikrogram/kg/dag. Latanoprost forårsagede dog embryoføtal toksicitet i form af en øget hyppighed af sen resorption og abort samt en nedsat fostervægt hos kaniner efter intravenøs indgift af 5 mikrogram/kg/dag (ca. 100 gange den kliniske dosis) og højere.

Timolol påvirker ikke fertiliteten hos han- og hunrotter, og der er ikke set nogen teratogen effekt hos mus, rotter og kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Macrogolglycerolhydroxystearat 40

Natriumklorid

Dinatriumedetat

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat

Dinatriumfosfat

Saltsyre og/eller natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

*In vitro*-undersøgelser har vist, at der sker en udfældning, når øjendråber med thiomersal blandes sammen med latanoprost. Hvis sådanne lægemidler bruges samtidig med Betalataz, bør administreringen ske med et tidsinterval på mindst 5 minutter.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

2,5 ml

Efter anbrud: 4 uger. Der kræves ingen særlige opbevaringsbetingelser.

5 ml

Efter anbrud: 8 uger. Der kræves ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Betalataz fås som en 2,5 ml klar, farveløs, vandig opløsning, praktisk talt fri for partikler eller en 5 ml klar, farveløs, vandig opløsning, praktisk talt fri for partikler, i en kartonæske med en 5 ml hvid flerdosisbeholder (HDPE) med pumpe (PP, HDPE, LDPE) og grøn eller orange trykcylinder og hætte (HDPE).

Pakningsstørrelser: 1 eller 3 flasker med 2,5 ml opløsning eller 1 eller 3 flasker med 5 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion street

153 51 Pallini, Attiki

Grækenland

**Repræsentant**

Horus Pharma Nordic AB

101 23 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62444

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. december 2024