

 23. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Fixapost, øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder (Orifarm)**

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

30523

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fixapost

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 50 mikrogram latanoprost og timololmaleat svarende til 5 mg timolol.

En øjendråbe indeholder cirka 1,5 mikrogram latanoprost og 0,15 mg timolol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml øjendråber, opløsning indeholder 50 mg ricinusolie, hydrogeneret, polyoxyleret.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fixapost er indiceret til reduktion af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos voksne patienter (herunder ældre) med åbenvinklet glaukom og okulær hypertension, som reagerer utilstrækkeligt på topikale betablokkere eller prostaglandinanaloger.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne (inklusive ældre)*

Anbefalet behandling er en dråbe i det/de angrebne øje/øjne en gang daglig.

Hvis en dosis springes over, bør behandlingen fortsættes med næste dosis som normalt. Den daglige dosis bør ikke overskride en dråbe i de(t) aktuelle øje/øjne.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Fixapost hos børn og unge er ikke klarlagt.

Administration

Okulær anvendelse.

Ligesom med andre øjendråber anbefales det at sammenpresse tåresækken ved den mediale øjenkrog (punktlig okklusion) i to minutter for at mindske muligheden for systemisk absorption. Dette bør gøres umiddelbart efter inddrypning af hver øjendråbe.

Kontaktlinser bør fjernes, inden drypning med øjendråberne og kan genindsættes 15 minutter efter drypning.

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

En enkeltdosisbeholder indeholder nok øjendråber til behandling af begge øjne.

Kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmidler. Opløsningen i en enkeltdosisbeholder skal anvendes umiddelbart efter anbrud til administration i det/de berørte øje/øjne. Da sterilitet ikke kan opretholdes, efter at den enkelte enkeltdosisbeholder er anbrudt, skal restindhold bortskaffes umiddelbart efter administration.

*Patienter bør instrueres i:*

- at undgå kontakt mellem flaskens spids og øjet eller øjenlåget,

- at anvende opløsningen med øjendråber umiddelbart efter første anbrud af enkeltdosisbeholderen og at bortskaffe enkeltdosisbeholderen efter brug,

- at opbevare den uåbnede enkeltdosisbeholder i brevet.

**4.3 Kontraindikationer**

Fixapost er kontraindiceret til patienter med:

* Reaktiv luftvejssygdom, inklusive astma bronkiale eller astma bronkiale i anamnesen, eller svær, kronisk, obstruktiv lungesygdom.
* Sinusbradykardi, syg sinussyndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok grad II eller III, 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

Selvom Fixapost administreres topikalt absorberes det systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger forekomme, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For reduktion af systemisk absorption se pkt. 4.2.

Hjertesygdomme

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

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

Der har været rapporteret påvirkninger af hjertet, og i sjældne tilfælde død i forbindelse med hjertesvigt, efter administration af timolol.

Vaskulære sygdomme

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

Respiratoriske sygdomme

Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere. Fixapost bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Hypoglykæmi/diabetes

Betablokkere skal administreres med forsigtighed hos patienter, som er disponeret for spontan hypoglykæmi og patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Hypertyreoidisme

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreoidisme.

Sygdomme i cornea

Oftalmologiske betablokkere kan medføre øjentørhed. Patienter med sygdomme i cornea skal behandles med forsigtighed.

Andre betablokkere

Virkningen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk betablokade kan potenseres, når timolol gives til patienter, der allerede får en systemisk betablokker. Disse patienters reaktioner bør observeres tæt.

Samtidig behandling med andre lægemidler

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

Andre prostaglandinanaloger

Det kan ikke anbefales at anvende to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater samtidig (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaktioner

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

Choroidalløsning

Choroidalløsning er indberettet ved samtidig administration af præparater, der nedsætter produktionen af kammervæske (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

Anæstesi i forbindelse med operation

Oftalmologiske betablokkere kan blokere effekten af systemiske beta-agonister, f.eks. adrenalin. Anæstesiologen skal informeres, hvis patienten får timolol.

Farveændring i iris

Latanoprost kan gradvist ændre øjenfarven ved at øge mængden af brunt pigment i iris.

Ligesom med latanoprost øjendråber er pigmentforøgningen set hos 16-20 % af alle patienter i løbet af 1 års behandling med det konserverede latanoprost/timolol referenceprodukt (vist 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 stromamelanocytterne 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 2 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 naevi eller pletter på iris er blevet påvirket af behandling.

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

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

Ændringer i øjenlåg og øjenvipper

Der er set mørkfarvning af huden på øjenlågene, som kan være reversibel, ved brug af latanoprost.

Latanoprost kan gradvis ændre øjenvipper og vellushår i det behandlede øje. Disse ændringer omfatter øget længde, tykkelse, pigmentering og antal af vipper eller hår samt ændret vækstretning af øjenvipper. Ændringer i øjenvipper er reversible, når behandling seponeres.

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 Fixapost bruges med forsigtighed ved disse tilstande, indtil mere erfaring er opnået.

Herpetisk keratitis

Latanoprost bør anvendes med forsigtighed til patienter med herpetisk keratitis i anamnesen og bør undgås i tilfælde af aktiv herpes simplex keratitis. Latanoprost bør desuden undgås til patienter med tidligere tilbagevendende herpetisk keratitis specifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Maculaødem

Maculaødem, inklusiv cystoidt maculaødem, er rapporteret ved behandling med latanoprost. Disse tilfælde er hovedsageligt forekommet hos aphakiske patienter, hos pseudophakiske patienter med en iturevet baglinsekapsel eller hos patienter med erkendt risiko for maculaødem. Fixapost bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Hjælpestoffer

Fixapost indeholder ricinusolie, hydrogeneret, polyoxyleret, som kan medføre hudreaktioner. På nuværende tidspunkt er sikkerhedsdata fra langtidsstudier for dette hjælpestof ikke tilgængelige.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Fixapost.

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

Effekterne er potentielt additive med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere med orale calciumkanalblokkere, beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika, guanethidin.

Forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

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

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis ved samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (ephinephrin).

Den hypertensive reaktion ved pludselig seponering af clonidin kan forstærkes, når der tages betablokkere.

Betablokkere kan øge antidiabetikas hypoglykæmiske effekt. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

*Latanoprost*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende brug af latanoprost hos gravide kvinder. Dyreundersøgelser har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

*Timolol*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende brug af timolol hos gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For at reducere 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 Fixapost administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første dage af livet.

Som konsekvens heraf bør Fixapost 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.

Fixapost bør derfor ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet

Dyreundersøgelser viser, at hverken latanoprost eller timolol påvirker fertiliteten hos mænd og kvinder.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fixapost har en mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Inddrypning af øjendråber kan 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 det konserverede latanoprost/timolol referenceprodukt viser, at 16‑20 % af patienterne udvikler øget iris pigmentering, som kan blive permanent. I et åbent 5‑års sikkerhedsforsøg med latanoprost udviklede 33 % af patienterne iris pigmentering (se pkt. 4.4). Andre øjenbivirkninger var generelt forbigående og forekom i forbindelse med drypning. De alvorligste bivirkninger set med timolol var af systemisk natur og omfattede bradykardi, arytmi, kongestiv hjertesvigt, bronkospasme og allergiske reaktioner.

Som andre topikalt administrerede 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 det konserverede referencelægemiddel, som indeholder latanoprost/timolol er listet herunder.

Bivirkningerne er anført frekvens: 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), ikke kendt (frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger set i kliniske studier**

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig ≥ 1/10** | **Almindelig****≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig****≥ 1/1,000 til < 1/100** |
| --- | --- | --- | --- |
| Nervesystemet  |  |  | Hovedpine |
| Øjne | Øget irispigmen­tering | Øjensmerter, øjen­irritation (herunder stikken, brændende fornemmelse, kløe, følelse af at have noget i øjet) | Cornealidelser, konjunktivitis, blepharitis, øjen­hyperemi, sløret syn, øget tåreflåd |
| Hud og subkutane væv  |  |  | Hududslæt, pruritus |

Yderligere bivirkninger er rapporteret efter brug af enkeltkomponenter i Fixapost, enten i kliniske forsøg, som spontane rapporter eller i litteraturen.

For latanoprost er disse:

**Tabel 2: Bivirkninger, latanoprost**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Herpetisk keratitis |
| Nervesystemet  | Svimmelhed |
| Øjne | Ændringer af øjenvipperne og vellushår (øget længde, tykkelse, pigmentering og antal øjenvipper), punktat keratitis, periorbital ødem, iritis, uveitis, maculaødem herunder cystoid maculaødem, tørre øjne, keratitis, corneaødem, corneaerosion, øjenvipper som vokser i forkert retning og lejlighedsvis giver øjenirritation, iriscyste, fotofobi, periorbital- og øjenlågsforandringer hvilket giver dybere øjenlågssulcus, lokale hudforandringer på øjenlågene, pseudoemphigoid i okulær konjunktiva, mørkfarvning af huden på øjenlågene |
| Hjerte | Angina, ustabil angina, palpitationer |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Astma, forværret astma, dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi, arthralgi  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Brystsmerter |

For timolol er disse:

**Tabel 3: Bivirkninger, timololmaleat (okulær administration)**

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| Immunsystemet | Systemiske allergiske reaktioner herunder anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria, lokalt og generaliseret udslæt, pruritus |
| Metabolisme og ernæring | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Hukommelsestab, insomni, depression, mareridt, hallucinationer |
| Nervesystemet  | Cerebrovaskulære hændelser, cerebral iskæmi, svimmelhed, mere udtalte symptomer på myasthenia gravis, paræstesi, hovedpine, synkope |
| Øjne | Choroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4), corneaerosion, keratitis, diplopi, nedsat følsomhed i cornea, symptomer på øjenirritation (f.eks. brænden, svien, kløe, tåreflåd, rødme), tørre øjne, ptose, blefaritis, sløret syn  |
| Øre og labyrint | Tinnitus |
| Hjerte | Hjertestop, hjertesvigt, atrioventrikulært blok, kongestiv hjertesvigt, brystsmerter, arytmi, bradykardi, ødem, palpitationer |
| Vaskulære sygdomme | Kolde hænder og fødder, hypotension, Raynauds syndrom |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Bronkospasme (fortrinsvis hos patienter med præ-eksisterende bronkospatisk lidelse), hoste, dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | Mavesmerter, opkastning, diarré, mundtørhed, smagsforstyrrelser, dyspepsi, kvalme |
| Hud og subkutane væv | Hududslæt, psoriasislignende udslæt, forværring 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 |

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data med hensyn til overdosering af Fixapost 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, bør behandlingen være symptomatisk og understøttende.

Ved utilsigtet oral indtagelse kan følgende information være nyttig:

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 svedtendens. 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S 01 ED 51. Ophthalmologica, beta-blokerende midler, timolol, kombinationer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Fixapost består af to komponenter: Latanoprost og timololmaleat. Begge stoffer sænker forhøjet intraokulært tryk ved forskellige virkningsmekanismer. Den kombinerede effekt resulterer i en ekstra 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. Hovedvirkningsmekanismen 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 kammervand, blod-kammervand-barrieren 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 kortidsbehandling 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 membranstabiliserende aktivitet. Timolol sænker det intraokulære tryk ved at reducere produktionen af kammervand 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-kammervand barrierens permeabilitet for plasmaproteiner. Hos kaniner havde kronisk behandling med timolol ingen effekt på den lokale okulære blodgennemstrømning.

Farmakodynamisk virkning

*Klinisk virkning*

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

Data fra kliniske studier 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 *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 to gange daglig og latanoprost en gang daglig stadig kan være effektiv.

Det konserverede latanoprost/timolol referenceprodukt 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.

Klinisk virkning og sikkerhed

Fixapost blev evalueret i et 3‑måneders, randomiseret, investigator-maskeret studie, der sammenlignede ikke-konserveret Fixapost med det konserverede latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg pr. ml referenceprodukt hos 242 patienter med okulær hypertension eller åbenvinklet glaukom, med bekræftet, utilstrækkelig respons på monoterapi.

Inden studiestart blev patienterne behandlet og kontrolleret med referenceproduktet eller generiske produktet (fast kombination af latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg pr. ml konserverede øjendråber) i mindst 2 måneder.

Den primære effektparameter var ændring i intraokulært tryk mellem *baseline* og dag 84.

Ved dag 84 var gennemsnitlig ændring fra *baseline* IOP -0,49 mmHg med Fixapost. Det svarede til resultatet for det konserverede latanoprost/timolol 50 mikrogram/5 mg pr. ml referenceprodukt.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mest berørte øje****(mITT population)** |   | **Fixapost**  | **Referencelægemiddel** |
| *Baseline* (D0)  | n Gnsn. ± SD  | 12415,6 ± 2,1 | 11215,7 ± 2,1 |
| D84  | n Gnsn. ± SD  | 12215,1 ± 2,4 | 11015,2 ± 2,2 |
| Gennemsnitlig ændring(D0 – D84)  | n Gnsn. ± SD [95% CI]  | 122**-0,49 ± 1,80**[-0,81; -0,17] | 110**-0,49 ± 2,25**[-0,92; -0,07] |
| Statistisk analyse  | Justeret gennemsnitsforskel ± SE [95% CI]  | **0,01 ± 0,25****[-0,48; 0,50]** |
| CI=konfidensinterval; mITT=modificeret *intent-to-treat*; n=antal af patienter med data; SE=standardfejl; SD=standardafvigelse |

Dette 3‑måneders studie viste, at der ikke blev observeret okulære bivirkninger ved Fixapost udover de allerede veldokumenterede bivirkninger, som blev observeret med det BAK‑konserverede latanoprost/timolol referenceprodukt. Fixapost var associeret med færre subjektive symptomer efter instillation ved dag 84 (irritation/brænden/svien: 20,5 % vs 41,8 %, p<0,001; kløe: 4,9 % vs 13,9 %, p=0,010) samt subjektive symptomer i løbet af dagen uafhængigt af instillation (irritation/brænden/svien: 7,4 % vs 12,7 %, p=0,094; kløe: 1,6 % vs 13,6 %, p<0,001) i forhold til referenceproduktet.

Der er observeret få bivirkninger, som allerede er observeret for timolol, men som ikke er set i kliniske studier med det kombinerede konserverede latanoprost/timolol referenceprodukt (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger har hyppigheden ikke almindelig: dysgeusi, arrhytmi og udmattelse.

**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 kammervandet, hydrolyseres ved passagen gennem cornea.

*Fordeling*

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

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

*Biotransformation og elimination*

Der er stort set ingen metabolisme af latanoprost-syren i øjet. Hovedmetabolismen foregår i leveren. I dyrestudier 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 fordeling*

Den maksimale timolol koncentration i kammervandet nås ca. 1 time efter topikal administration af øjendråber. En del af dosis absorberes systemisk, og efter topikal administration af en øjendråbe i hvert øje en gang daglig (300 mikrogram/dag) nås efter 10‑20 minutter maksimum plasmakoncentrationen, 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.

Det konserverede latanoprost/timolol referenceprodukt

*Farmakokinetik og farmakodynamik*

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

**5.3 Prækliniske 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 topikalt med den faste kombination eller med samtidig administrering af latanoprost og timolol øjendråber. Farmakologiske, gentoksiske og carcinogene sikkerhedsstudier på hvert enkelt stof indikerede ingen speciel risiko for mennesker.

Latanoprost påvirker ikke corneasårheling hos kaniner. Timolol hæmmer 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 imidlertid 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.

*Okulær toksicitet*

Okulær administration af Fixapost øjendråber til dyr to gange daglig i 28 dage viste ingen lokal eller systemisk toksisk virkning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, hydrogeneret, polyoxyleret

Sorbitol

Macrogol

Carbomer

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning af brevet

Anvend enkeltdosisbeholderen inden for 1 måned.

Efter åbning af enkeltdosisbeholderen

Anvendes straks og bortskaf enkeltdosisbeholderen efter brug.

Den uåbnede enkeltdosisbeholder skal opbevares i det åbne brev for at beskytte mod lys.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar enkeltdosisbeholderen i brevet for at beskytte mod lys.

For opbevaring efter første anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholdere med 0,2 ml øjendråber, opløsning, i brev.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

71863

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. juli 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-