

## **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 makrogoliglyserolirisiinioleaattia, hydrattu (hydrattua polyoksytyloitua 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.

*Pediatriiset potilaat*

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

#### Antotapa

Tiputetaan silmään.

Kuten aina silmätippoja käytettäessä, kyynelpussin painamista 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 silmätippaluosta 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 silmätippaluos heti kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen ja hävittämään kerta-annospakkaus käytön jälkeen
- säilyttämään avaamattomat kerta-annospakkaukset suojauspussissa.

### **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 silmlääkkeiden 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, Prinzmetal-angina 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 keuhkoastmatautiin 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 beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, kun timololia annetaan potilaille, jotka jo saavat systeemistä beetasalpaajahoitoa. Näiden potilaiden vastetta on seurattava tarkasti.

#### Samanaikainen hoito

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

#### Muut prostaglandiiniainalogit

Kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiiniainalogien 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 kuinlatanoprostisilmätipoilta, värikalvon pigmentaatio lisääntyi valokuvien

perusteella myös 16–20 %:lla kaikista potilaista, joita oli hoidettu säilytysainetta sisältävällä latanoprosti-timololitviitevalmisteella 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 latanoprostihoitoa annettiin kaksi vuotta.

Värikalvon väri muuttuu hitaasti ja saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien tai vuosien kuluttua. Värin 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 lisääntynyttä 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 pigmenttigliaukoomassa. 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 prostaglandiini-analogien 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 makroglyserolirisiiniolaeaattia (hydrattua polyoksietyloitua 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 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, vastasyntynyt 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 silmälääkkeet, 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 esiintymistiheysittäin 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 verekeyyys, näön hämärtyminen,

			lisääntynyt kyynelnesteen erityis
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 tuuheneminen), pisteinen sarveiskalvotulehdus, periorbitaalinen edeema, värikalvotulehdus, suonikalvoston tulehdus, makulaturvotus mukaan lukien kystinen makulaturvotus, silmien kuivuminen, sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon eroosio, silmäripsien kasvaminen väärään suuntaan, värikalvon kysta, 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
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 ravitseminen	hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	muistinmenetykset, 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 herkkyyden väheneminen, silmä-ärsytyksen oireet ja löydökset (esim. polttelu, pistely, kutina, kyyneltyminen 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 tutkimuskeskusta 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,  $F_{2\alpha}$ -prostaglandiiniainalogi, 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-esteeseen 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 ilta-annostelu saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannostelu. Jommankumman annosteluajankohdan suosittelemisessa on kuitenkin otettava riittävästi huomioon potilaan elämäntapa ja todennäköinen hoitomyöntyyvyys.

Jos yhdistelmä lääkevalmisteen 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 viitevalmisteeella tai sen rinnakkaisvalmisteeella (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>Vaikeammin 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 ± keskivirhe [95 %:n CI]	<b>0,01 ± 0,25</b> <b>[-0,48; 0,50]</b>	
------------------------	--	--	--

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

Kolme kuukautta kestänyt tutkimus osoitti, ettei Fixopost-silmätippoisiin 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 Farmakokineetiikka

### Latanoprosti

#### *Imeytyminen*

Latanoprosti on isopropyylesterin 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 koskevista tutkimuksista 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**

Makrogoliglyserolirisiniioleaatti, 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 pakkauskoko (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 pakkauskokoja 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. marraskuuta 2018

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.06.2020

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