

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fixapost 50 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu a timolólium-hydrogen-maleát, ktorý zodpovedá 5 mg timololu.

Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramov latanoprostu a 0,15 mg timololu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

1 ml očných roztokových kvapiek obsahuje 50 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerol (hydrogenovaný ricínový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Slabo žltý a opalizujúci roztok, prakticky bez častíc.

pH: 5,7 – 6,2

Osmolalita: 300 - 340 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Fixapost je indikovaný na zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou s nedostatočnou odpoveďou na liečbu lokálnymi betablokátormi alebo analógmi prostaglandínov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí (vrátane starších osôb)*

Odporúčaná dávka je jedna kvapka do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne.

Ak sa vynechá jedna dávka, liečba má pokračovať nasledujúcou plánovanou dávkou. Dávka nesmie prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) denne.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Fixapostu u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

### Spôsob podávania

#### Podanie do oka.

Tak ako pri iných očných kvapkách, na zníženie nožnej systémovej absorpcie lieku sa odporúča stlačiť slzný vačok v mediálnom kútiku oka na dve minúty (punktuálna oklúzia). Má sa tak urobiť ihneď po instilácii každej kvapky.

Kontaktné šošovky musia byť pred instiláciou očných kvapiek vybraté a po uplynutí 15 minút môžu byť opäť nasadené.

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, časový odstup medzi liekmi má byť aspoň 5 minút.

Pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhli kontaktu špičky fľašky s okom alebo jeho okolím.

Tento liek je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačné látky. Pacientov je potrebné poučiť, že ak sa s očnými roztokmi zaobchádza nesprávne, môžu sa kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú infekcie oka. Používanie kontaminovaných roztokov môže viesť k závažnému poškodeniu oka a následnej strate zraku.

*Pacientov je potrebné poučiť nasledovne:*

#### Pred prvým použitím:

- skontrolujte, či ochranný kryt nie je porušený. Fľašku potom otvorte pevným odskrutkovaním uzáveru zabezpečenom proti manipulácii
- dôkladne si umyte ruky a odstráňte uzáver zo špičky fľašky. Pre aktiváciu mechanizmu pumpičky stlačte fľašku otočenú hore dnom niekoľko krát, kým sa neobjaví prvá kvapka.

Tento postup sa vykonáva len pri prvom použití a nie je potrebný pri ďalších podávaniach.

1. Pred každým použitím si dôkladne umyte ruky a zo špičky fľašky odstráňte uzáver. Zabráňte akémukoľvek kontaktu špičky fľašky s prstami na rukách.
2. Položte palec na uško v hornej časti fľašky a ukazovák na spodnú časť fľašky. Potom na druhé uško v spodnej časti fľašky položte aj prostredník. Fľašku držte otočenú hore dnom.
3. Na použitie kvapiek zakloňte hlavu mierne dozadu a kvapkadlo fľašky držte kolmo nad svojím okom. Ukazovákom druhej ruky si mierne odtiahnite spodné očné viečko. Vytvorený priestor sa nazýva spodný spojkový vak. Zabráňte kontaktu špičky fľašky s vašimi prstami na ruke alebo očami.

Aby ste aplikovali kvapku do spodného spojkového vaku postihnutého oka (očí), **krátko a silno zatlačte** na fľašku. Vďaka automatickému dávkovaniu sa pri každom stlačení pumpičky uvoľní kvapka.

Ak sa kvapka neuvoľnila zľahka potraďte fľaškou, aby ste odstránili prebytočný roztok zo špičky fľašky. Potom opakujte krok 3.

4. Použitím nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorením očných viečok na 2 minúty sa zníži systémová absorpcia. Toto môže viesť k zníženiu systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu lokálneho účinku.
5. Okamžite po použití zatvorte špičku fľašky uzáverom.

### **4.3 Kontraindikácie**

Fixapost je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- s reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, so závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc

- so sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínú, sinoatriálnou blokádou, AV blokádou II. alebo III. stupňa nekontrolovanou kardiostimulátorom, zjavným srdcovým zlyhávaním, kardiogénnym šokom.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Systémové účinky

Tak ako iné lokálne podávané očné lieky, aj Fixapost sa vstrebáva systémovo. Vzhľadom na betaadrenergnú zložku timolol, sa môžu objaviť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pľúcnych alebo iných nežiaducich reakcií, ako sa pozorovali pri systémových betaadrenergných blokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom podaní do oka je nižší ako pri systémovom podaní. Zníženie systémového vstrebávania, pozri časť 4.2.

##### Poruchy srdca

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. koronárna choroba srdca, Prinzmetalova angína a zlyhávanie srdca) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi vážne posúdiť a má sa zväziť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami je potrebné sledovať prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich reakcií.

Vzhľadom na negatívny účinok na prevodový čas sa majú betablokátory podávať len s opatrnosťou pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa.

Po podaní timololu boli hlásené účinky na srdce a srdcovú činnosť, zriedkavo smrť v dôsledku srdcových zlyhaní.

##### Poruchy ciev

Pacienti so závažnou poruchou/ochoreniami periférnej cirkulácie (t. j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť s opatrnosťou.

##### Poruchy dýchacej sústavy

U pacientov s astmou sa po podaní niektorých betablokátorov na očné použitie hlásili reakcie dýchacej sústavy vrátane úmrtia na bronchospazmus. Fixapost sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len v prípade, ak možný prínos prevažuje nad možným rizikom.

##### Hypoglykémia/diabetes mellitus

Betablokátory sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s pravdepodobnosťou vzniku spontánnej hypoglykémie alebo u pacientov s labilným diabetes mellitus, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

##### Hypertyreóza

Betablokátory môžu tiež maskovať prejavy hypertyreózy.

##### Ochorenia rohovky

Betablokátory na očné použitie môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť s opatrnosťou.

##### Iné betablokátory

Ak sa timolol podáva pacientom, ktorí už užívajú iné systémové betablokátory, môže sa zosilniť účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémových betablokátorov. Odpoveď týchto pacientov sa má pozorne sledovať.

Použitie dvoch lokálnych beta-adrenergných blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

##### Súbežná liečba

Timolol môže interagovať s inými liečivami (pozri časť 4.5).

### Ostatné analógy prostraglandínov

Súbežné používanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo derivátov prostaglandínov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Anafylaktické reakcie

Pacienti s atopiou v anamnéze alebo závažnou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze môžu byť počas užívania betablokátorov reaktívnejší na opakované pôsobenie týchto alergénov a nemusia odpovedať na bežné dávky adrenalínu používané v liečbe anafylaktických reakcií.

### Odlúčenie chorioidey

Odlúčenie chorioidey bolo hlásené v súvislosti s podávaním liečby potláčajúcej tvorbu komorového moku (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných zákrokoch.

### Chirurgická anestézia

Očné lieky s obsahom betablokátorov môžu blokovat' systémové betaagonistické účinky napr. adrenalínu. Anestéziológ musí byť informovaný, ak pacient používa timolol.

### Zmeny zafarbenia dúhovky

Latanoprost môže postupne meniť farbu očí zvyšovaním množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Podobne ako pri očných kvapkách s obsahom latanoprostu sa zvýšená pigmentácia dúhovky pozorovala u 16 – 20 % pacientov liečených referenčným liekom obsahujúcim kombináciu latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky až do jedného roka (na základe fotografií). Tento účinok sa pozoroval predovšetkým u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky t. j. zelená-hnedá, žltá-hnedá alebo modrá/šedá-hnedá a je v dôsledku zvýšeného obsahu melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky. Zvyčajne sa v postihnutých očiach hnedá pigmentácia šíri okolo očných zreničiek koncentricky smerom k periférii, ale hnedou sa môže stať celá dúhovka alebo jej časť. V klinických štúdiách počas dvojročnej liečby latanoprostom sa zmeny zafarbenia u pacientov s rovnomerne modrými, šedými, zelenými alebo hnedými očami pozorovali len zriedkavo.

Zmena vo farbe dúhovky sa objavuje pomaly a nemusí byť viditeľná niekoľko mesiacov až rokov a nie je spojená so žiadnym iným príznakom alebo patologickými zmenami.

Po prerušení liečby sa nepozoroval ďalší nárast hnej pigmentácie dúhovky, ale výsledná farebná zmena môže byť trvalá.

Liečbou neboli ovplyvnené ani névy, ani pehy na dúhovke.

Nepozorovalo sa hromadenie pigmentu v trabekulárnej sieťovine, ani nikde inde v prednej komore, ale pacientov je nutné pravidelne kontrolovať a v závislosti od klinickej situácie je možné pri zvýšení pigmentácie dúhovky liečbu prerušiť.

Pred začiatkom liečby je potrebné informovať pacientov o možnosti zmeny farby oka. Unilaterálna liečba môže viesť k trvalej heterochromii.

### Zmeny na očnom viečku a mihalniciach

V súvislosti s používaním latanoprostu sa hlásilo stmavnutie kože očného viečka, ktoré môže byť reverzibilné.

Latanoprost môže postupne meniť mihalnice a jemné chlípky liečeného oka; tieto zmeny zahŕňajú predĺženie dĺžky, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie a počtu mihalníc alebo chlípok a nesprávny smer rastu mihalníc. Zmeny mihalníc sú reverzibilné po vysadení liečby.

### Glaukóm

Nie je zdokumentovaná žiadna skúsenosť s liečbou latanoprostom pri zápalovom, neovaskulárnom chronickom glaukóme so zatvoreným uhlom, glaukóme s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a pri pigmentovom glaukóme. Hoci pri akútnych záchvatoch glaukómu so zatvoreným uhlom nie je

zdokumentovaná žiadna skúsenosť s liečbou, latanoprost nemá žiadny alebo len malý účinok na zrenicu. Preto sa odporúča používať Fixapost pri týchto stavoch s opatrnosťou, kým sa nezískajú ďalšie skúsenosti.

#### Herpetická keratitída

Latanoprost sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou herpetickej keratitídy a je potrebné sa mu vyhnúť v prípadoch aktívnej keratitídy spôsobenej vírusom herpes simplex a u pacientov s anamnézou rekurentnej herpetickej keratitídy špecificky spájanej s analógmi prostaglandínu.

#### Makulárny edém

Počas liečby latanoprostom bol hlásený makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému. Tieto hlásenia sa väčšinou objavili u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s roztrhnutím zadnej šošovkovej kapsuly alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre vznik makulárneho edému. U týchto pacientov sa má Fixapost používať s opatrnosťou.

#### Pomocné látky

Fixapost obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol (hydrogenovaný ricínový olej), ktorý môže vyvolať kožné reakcie. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje týkajúce sa bezpečnosti tejto pomocnej látky.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s liekom Fixapost.

Po súbežnom očnom podávaní dvoch analógov prostaglandínov sa hlásili prípady paradoxného zvýšenia vnútroočného tlaku. Preto sa neodporúča používanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo derivátov prostaglandínov.

Ak je betablokátor na očné použitie podávaný pacientom, ktorí súbežne užívajú perorálne blokátory vápnikových kanálov, betaadrenergné blokátory, antiarytmiká (vrátane amiodarónu), digitálisové glykozidy, parasimpatomimetiká alebo guanetidín, môže dôjsť k aditívnemu účinku vedúcemu k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. zníženie srdcového rytmu, depresia).

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe systémové účinky betablokády môžu byť zvýšené, ak sa Fixapost podáva pacientom, ktorí už užívajú perorálne betaadrenergné blokátory a používanie dvoch alebo viacerých lokálnych betaadrenergných blokátorov sa neodporúča.

Po súbežnom podávaní betablokátorov na očné použitie a adrenalínu (epinefrínu) sa ojedinele hlásila mydriáza.

Hypertenzná reakcia pri náhlom prerušení liečby klonidínom sa môže pri používaní betablokátorov zvýrazniť.

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík. Betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky hypoglykémie (pozri časť 4.4).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

##### *Latanoprost*

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o používaní latanoprostu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

##### *Timolol*

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o používaní timololu u gravidných žien. Timolol sa počas gravidity nemá používať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie neodhalili malformačné účinky, preukázali však riziko spomalenia vnútromaternicového rastu pri podávaní betablokátorov perorálne. Navyše boli u novorodencov pozorované prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, dýchacie ťažkosti a hypoglykémia), ak boli betablokátoxy podávané pred pôrodom. Ak sa Fixapost podáva pred pôrodom, treba počas prvých dní života novorodenca pozorne sledovať.

Z uvedených dôvodov sa Fixapost počas gravidity nemá používať.

#### Dojčenie

Betablokátoxy sa vylučujú do ľudského materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách však nie je pravdepodobné, že by sa v ľudskom materskom mlieku nachádzali množstvá, postačujúce na vyvolanie klinických príznakov betablokády u dojčat'a. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do ľudského materského mlieka.

Fixapost sa preto nemá používať u dojčiacich žien.

#### Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že ani latanoprost a ani timolol nemajú žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Instilácia očných kvapiek môže prechodne viesť k rozmazanému videniu. Pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, pokiaľ sa toto neupraví.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Pre latanoprost sa väčšina nežiaducich reakcií týka zrakového systému. V údajoch z rozšírenej fázy pivotných skúšaní s referenčným liekom obsahujúcim kombináciu latanoprostu a timololu s obsahom konzervačnej látky sa u 16 – 20 % pacientov objavila zvýšená pigmentácia dúhovky, ktorá môže byť trvalá. V otvorenej 5 ročnej bezpečnostnej štúdiu latanoprostu sa pigmentácia dúhovky objavila u 33 % pacientov (pozri časť 4.4). Ostatné očné nežiaduce reakcie sú vo všeobecnosti prechodné a vyskytujú sa pri podávaní dávky lieku. Pre timolol sú najzávažnejšími nežiaducimi reakciami systémove reakcie vrátane bradykardie, arytmie, kongestívneho srdcového zlyhávania, bronchospazmu a alergických reakcií. Ako pri iných lokálne podávaných očných liečivách, aj timolol sa vstrebáva do systémovej cirkulácie. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky aké sa vyskytujú pri systémovej betablokátoxy. Výskyt systémovej nežiaducich účinkov je po topickom očnom podávaní nižší ako po systémovej podávaní. Uvedené nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované v rámci triedy betablokátorov na očné použitie. Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou pozorované v klinických štúdiách s latanoprostom a timololom sú uvedené nižšie.

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa frekvencie nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (nemôžu byť stanovené z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky pozorované v klinických skúšaníach

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Menej časté <math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>
Poruchy oka	hyperpigmentácia dúhovky	bolesť oka, podráždenie oka (vrátane pichania, pálenia a svrbenia, pocitu cudzieho predmetu v oku)	korneálne poruchy, konjunktivitída, blefaritída, hyperémia oka, rozmazané videnie, zvýšené slzenie
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka, svrbenie

Hlásili sa ďalšie nežiaduce účinky špecificky súvisiace s používaním jednotlivých zložiek Fixapostu, či už v klinických štúdiách, spontánných hláseniach alebo v dostupnej literatúre.

Pre latanoprost to sú:

### **Tabuľka 2: Nežiaduce účinky - latanoprost**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Infekcie a nákazy	herpetická keratitída
Poruchy nervového systému	závrate
Poruchy oka	zmeny mihalníc a obočia (predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia a zmnoženie chĺpkov); bodkované erózie epitelu; periorbitálny edém; iritída; uveitída; makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému; suché oko; keratitída; korneálny edém; korneálna erózia; trichiáza; cysta dúhovky; fotofóbia; zmeny v okolí oka a na očných viečkach vedúce k prehĺbeniu viečkovej ryhy; opuch očného viečka; ohraničená kožná reakcia na očných viečkach, pseudopemfigoid očnej spojovky; stmavnutie kože viečka
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angína; nestabilná angína; palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	astma; zhoršenie astmy; dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, zvracanie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia; artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť hrudníka

Pre timolol sú to:

### **Tabuľka 3: Nežiaduce účinky timolólum-hydrogen-maleátu (očné podávanie)**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Poruchy imunitného systému	systémové alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky, ohraničenej a generalizovanej vyrážky, svrbenia
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia
Psychické poruchy	strata pamäti, nespavosť, depresia, nočné mory, halucinácie

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Poruchy nervového systému	cievna mozgová príhoda, mozgová ischémia, závrate, nárast prejavov a príznakov myastenie gravis, parestézia, bolesť hlavy, synkopa
Poruchy oka	odlúčenie chorioidey po filtračnom chirurgickom zákroku (pozri časť 4.4), korneálna erózia, keratitída, diplopia, znížená citlivosť rohovky, prejavy a príznaky podráždenia oka (napr. pálenie, pichanie, svrbenie, slzenie a sčervenanie), suché oči, ptóza, blefaritída, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zástava srdca, zlyhanie srdca, atrioventrikulárna blokáda, kongestívne zlyhávanie srdca, bolesť hrudníka, arytmia, bradykardia, edém, palpitácie
Poruchy ciev	chladné ruky a chodidlá, hypotenzia, Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchospazmus (prevažne u pacientov s predchádzajúcim bronchospastickým ochorením), kašeľ, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, sucho v ústach, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kožná vyrážka, psoriatiformná vyrážka, exacerbácia psoriázy, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	sexuálna dysfunkcia, znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	slabosť, únava

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Nie sú dostupné žiadne údaje súvisiace s predávkovaním Fixapostom u ľudí.

#### Príznaky

Príznaky systémového predávkovania timololom sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a zastavenie srdca.

Pri predávkovaní latanoprostom nie sú známe žiadne iné očné alebo systémové vedľajšie účinky okrem očného podráždenia a hyperémie spojovky.

#### Liečba

Ak sa objavia príznaky predávkovania, liečba má byť symptomatická a podporná.

Pri náhodnom perorálnom požití môžu byť užitočné nasledujúce informácie:

Štúdie ukázali, že timolol nie je ľahko dialyzovateľný.

Výplach žalúdka, ak je potrebný.

Latanoprost sa väčšinou metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózne podanie zdravým dobrovoľníkom v dávke 3 µg/kg nevyvolalo žiadne príznaky, ale dávka 5,5 - 10 µg/kg spôsobila nevoľnosť, bolesť brucha, závrate, únavu, návaly horúčavy a potenie. Tieto príznaky boli z hľadiska závažnosti mierne až stredne závažné a vymizli bez liečby do 4 hodín po ukončení infúzie.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká – betablokátory, timolol, kombinácie.  
ATC kód: S01ED51.

#### Mechanizmus účinku

Fixapost pozostáva z dvoch zložiek: latanoprostu a timolólium-hydrogen-maleátu. Tieto dve zložky znižujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) rôznymi mechanizmami účinku a kombinovaný účinok spôsobuje ďalšie zníženie VOT v porovnaní s podaním každej zložky samostatne.

Latanoprost, analóg prostaglandínu  $F_{2\alpha}$ , je selektívny agonista prostaglandínového FP receptora, ktorý znižuje VOT zvýšením odtoku komorového moku. Hlavný mechanizmus účinku je zvýšenie uveosklerálneho odtoku. Okrem toho sa u ľudí hlásil aj zvýšený trabekulárny odtok (pokles rezistencie v oblasti trabekulárneho systému). Latanoprost nemá významný vplyv na tvorbu komorového moku, na krvno-vodnú bariéru alebo vnútroočnú cirkuláciu krvi. Dlhodobá liečba latanoprostom podávaná do očí u opíc, ktoré podstúpili extrakapsulárnu extrakciu šošovky, nemala vplyv na retinálne krvné cievy, čo sa preukázalo fluoresceínovou angiografiou. Latanoprost nevyvoláva únik fluoresceínu do zadného segmentu pseudofakických očí u ľudí počas krátkodobej liečby.

Timolol je beta-1 a beta-2 (neselektívny) blokátor adrenergných receptorov, ktorý nemá významnejšiu vnútornú sympatomimetickú aktivitu, priamy kardiodepresívny alebo membrány stabilizujúci účinok. Timolol znižuje VOT znížením tvorby komorového moku v ciliárnom epiteli.

Presný mechanizmus účinku nie je jasne stanovený, ale pravdepodobne ide o inhibíciu zvýšenej syntézy cyklickej AMP spôsobenej endogénnou betaadrenergnou stimuláciou. Nepreukázalo sa, že by timolol výrazne ovplyvňoval priepustnosť krvno-vodnej bariéry pre plazmatické proteíny. U králikov po dlhodobej liečbe timolol neúčinkoval na regionálny očný krvný prietok.

Fixapost je očný roztok neobsahujúci konzervačné látky dodávaný vo viacdávkovej fľašky s pumpou.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Klinická účinnosť*

V štúdiách na stanovenie dávky vyvolal referenčný liek obsahujúci kombináciu latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky výrazne väčší pokles priemerného diurnálneho vnútroočného tlaku v porovnaní s latanoprostom a timololom podávanými v monoterapii jedenkrát denne. Účinok referenčného lieku obsahujúceho kombináciu latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky na zníženie VOT sa porovnával s podávaním latanoprostu a timololu v monoterapii v dvoch dobre kontrolovaných dvojito zaslepených 6-mesačných klinických štúdiách u pacientov s VOT minimálne 25 mmHg alebo vyšším. Po 2- až 4-týždňovom nábehovom období s timololom (s priemerným poklesom VOT o 5 mmHg) bol ďalší pokles priemerného diurnálneho VOT po 6 mesiacoch o 3,1 mmHg pri liečbe referenčným liekom obsahujúcim kombináciu latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky, o 2 mmHg pri liečbe latanoprostom a o 0,6 mmHg pri liečbe timololom (dvakrát denne). Znižujúci účinok kombinácie latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky na VOT pretrvával v 6-mesačom otvorenom rozšírení týchto štúdií.

Existujúce údaje naznačujú, že podávanie dávky večer môže byť pri znižovaní VOT účinnejšie ako podávanie dávky ráno. Pri zvažovaní odporúčania pre podávanie dávky ráno alebo večer je však potrebné dostatočne zvážiť životný štýl pacienta a pravdepodobné dodržiavanie liečby.

Je potrebné mať na pamäti, že v prípade nedostatočnej účinnosti fixnej kombinácie, výsledky štúdií naznačujú, že použitie podávania samostatného timololu dvakrát denne a latanoprostu jedenkrát denne môže byť stále účinné.

Účinok referenčného lieku obsahujúceho kombináciu latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky nastupuje do jednej hodiny a k maximálnemu účinku dochádza do šiestich až ôsmich hodín. Ukázalo sa, že dostatočné zníženie VOT pretrváva až do 24 hodín po opakovanom podaní.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Fixapost bez konzervačnej látky bol hodnotený v 3-mesačnej, randomizovanej, skúšajúcim zaslepenej štúdií v porovnaní s referenčným liekom obsahujúcim latanoprost/timolol 50 mikrogramov/5 mg u 242 pacientov s očnou hypertenziou alebo glaukómom s otvoreným uhlom s potvrdením, že sú nedostatočne kontrolovaní monoterapiou. Pred začatím štúdie boli pacienti liečení a kontrolovaní referenčným liekom alebo generickým liekom (fixná kombinácia latanoprost/timolol 50 mikrogramov/5 mg v ml očných kvapiek s obsahom konzervačnej látky) počas minimálne 2 mesiacov.

Primárnymi parametrami účinnosti bola zmena v priemernej hodnote vnútroočného tlaku (VOT) v 84. dni od východiskového stavu.

V 84. dni bola priemerná zmena VOT od východiskového stavu  $-0,49$  mmHg pri Fixaposte a bola podobná zmene pri referenčnom lieku obsahujúcom latanoprost/timolol 50 mikrogramov/5 mg v ml s konzervačnou látkou.

Postihnuté oko (populácia mITT)		Fixapost	Referenčný liek
východiskový stav (D0)	n priemer $\pm$ SD	124 $15,6 \pm 2,1$	112 $15,7 \pm 2,1$
D84	n priemer $\pm$ SD	122 $15,1 \pm 2,4$	110 $15,2 \pm 2,2$
Priemerná zmena (D0 – D84)	n priemer $\pm$ SD [95 % IS]	122 <b><math>-0,49 \pm 1,80</math></b> [-0,81 ; -0,17]	110 <b><math>-0,49 \pm 2,25</math></b> [-0,92; -0,07]
Štatistická analýza	upravený priemerný rozdiel $\pm$ SE [95 % IS]	<b><math>0,01 \pm 0,25</math></b> <b>[-0,48; 0,50]</b>	

IS = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov liečených v skupine; mITT = upravený zámer liečiť; n = počet pacientov s údajmi; SE = štandardná chyba; SD = štandardná odchýlka

V tejto 3-mesačnej štúdií sa preukázalo, že pri Fixaposte neboli zistené žiadne očné nežiaduce udalosti okrem tým, ktoré už boli dobre zdokumentované pri referenčnom lieku obsahujúcom latanoprost/timolol s obsahom benzalkóniumchloridu ako konzervačnej látky. Fixapost bol spojený s menším počtom subjektívnych príznakov po instilácii v 84. dní (podráždenie/pálenie/pichanie: 20,5 % vs. 41,8 %,  $p < 0,001$ ; svrbenie: 4,9 % vs. 13,9 %,  $p = 0,010$ ) ako aj subjektívnych príznakov počas dňa nezávisle od instilácie (podráždenie/pálenie/pichanie: 7,4 % vs. 12,7 %,  $p < 0,094$ ; svrbenie: 1,6 % vs. 13,6 %,  $p = 0,001$ ) v porovnaní s referenčným liekom.

Pozorovalo sa niekoľko systémových nežiaducich reakcií už dobre známych pre timolol, ale ktoré sa nepozorovali v klinických skúšaníach referenčného lieku obsahujúceho kombináciu latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky (pozri časť 4.8) s frekvenciou výskytu menej časté: dysgeúzia, arytmia a únava.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Latanoprost

#### Absorpcia

Latanoprost je izopropylesterový prekurzor, ktorý je sám o sebe neúčinný, ale po hydrolýze esterázami v rohovke na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívny. Prekurzor sa veľmi dobre vstrebáva cez rohovku a všetko liečivo, ktoré vstupuje do komorového moku sa hydrolyzuje počas prechodu rohovkou.

### *Distribúcia*

Štúdie u ľudí ukázali, že maximálna koncentrácia v komorovom moku, približne 15 – 30 ng/ml, sa dosahuje asi o 2 hodiny po topickom podaní samotného latanoprostu. Po lokálnom podaní u opíc sa latanoprost distribuuje predovšetkým do predného segmentu, spojoviek a do očných viečok.

Kyselina latanoprostu má plazmatický klírens 0,40 l/h/kg a malý distribučný objem 0,16 l/kg, z čoho vyplýva krátky biologický polčas v plazme 17 minút. Po topickom očnom podaní je systémová biologická dostupnosť kyseliny latanoprostu 45 %. Kyselina latanoprostu sa viaže na plazmatické bielkoviny v 87 %.

### *Biotransformácia a eliminácia*

Kyselina latanoprostu sa prakticky v očiach nemetabolizuje. Hlavné miesto metabolizmu je pečeň. Hlavné metabolity, 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranorový metabolit, nevykazujú žiadny alebo len slabý biologický účinok v štúdiách na zvieratách a vylučujú sa predovšetkým močom.

### Timolol

#### Absorpcia a distribúcia

Maximálna koncentrácia timololu v komorovom moku sa dosahuje približne 1 hodinu po topickom podaní očných roztokových kvapiek. Časť dávky sa absorbuje systémovo a maximálna plazmatická koncentrácia 1 ng/ml sa dosahuje 10 – 20 minút po topickom podaní jednej kvapky do každého oka jedenkrát denne (300 µg/deň).

#### Biotransformácia

Biologický polčas timololu v plazme je približne 6 hodín. Timolol sa väčšinou metabolizuje v pečeni.

#### Eliminácia

Metabolity sa vylučujú do moču spolu s nezmeneným timololom.

#### Referenčný liek obsahujúci kombináciu latanoprost/timolol s obsahom konzervačnej látky

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Nezistili sa žiadne farmakokinetické interakcie medzi latanoprostom a timololom, hoci v porovnaní s monoterapiou dochádza k približne dvojnásobnému nárastu koncentrácie kyseliny latanoprostu v komorovom moku 1 – 4 hodiny po podaní kombinácie latanoprostu/timololu očných roztokových instilácie kvapiek s obsahom konzervačnej látky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek je dobre známy. Nezistili sa očné a systémové nežiaduce účinky u králikov topicky liečených fixnou kombináciou alebo súčasne podanými očnými roztokmi latanoprostu a timololu. Bezpečnostné farmakologické štúdie, štúdie genotoxicity a karcinogenity s každým z liečiv nepreukázali žiadne zvláštne riziko pre ľudí. Latanoprost neovplyvňoval hojenie rán na rohovke oka králika, zatiaľ čo timolol inhiboval tento proces v králičom a opičom oku, ak sa podával viac než jedenkrát denne.

Pri latanoprote sa nezistil účinok na samčiu a samičiu fertilitu u potkanov, ani teratogénny potenciál u potkanov a králikov. Po intravenózných dávkach až do 250 mikrogramov/kg/deň nebola u potkanov pozorovaná embryotoxicita. Po intravenózne dávke 5 mikrogramov/kg/deň (približne 100-násobok klinickej dávky) a viac však latanoprost vyvolal embryofetálnu toxicitu u králikov, ktorá bola charakterizovaná zvýšeným výskytom neskoršej resorpcie a potratov a zníženou hmotnosťou plodu. Timolol nepreukazoval účinky na samčiu a samičiu fertilitu u potkanov, ani teratogénny potenciál u myši, potkanov a králikov.

#### *Očná toxicita*

Pri podávaní očných roztokových kvapiek Fixapost do oka u zvierat dvakrát denne počas 28 dní sa nepreukázal žiaden miestny alebo systémový toxický účinok.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydroxystearoylmakrogol-glycerol  
sorbitol  
makrogol  
karbomér  
edetán disodný  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
voda

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po prvom otvorení: 4 týždne pre 2,5 ml fľašku; 3 mesiace pre 6 ml fľašku.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Pred prvým otvorením: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po prvom otvorení: podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Viacdávková fľaška (HDPE) vybavená pumpičkou s Easygrip pomocným systémom a (HDPE) uzáverom chrániacim pred neoprávnenou manipuláciou.

Veľkosti balenia:

Fľaška s objemom 2,5 ml (minimálne 80 kvapiek bez konzervačných látok - na 4 týždne liečby).

Fľaška s objemom 6 ml (minimálne 190 kvapiek bez konzervačných látok - na 3 mesiace liečby).

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0288/20-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. januára 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk))