

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fixapost 50 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očná roztoková instilácia v jednodávkovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu a timololiumhydrogenmaleinát, 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 očnej roztokovej instilácie obsahuje 50 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerol (hydrogenovaný ricínový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia v jednodávkovom obale.

Slabo žltý a opaleskujúci roztok prakticky bez prítomnosti pevných častíc.

pH: 5,7 – 6,2

Osmolalita 300 - 340 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fixapost je indikovaný u dospelých (vrátane starších ľudí) na zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u 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 lieku Fixapost u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

Spôsob podávania

Na podanie do oka .

Tak ako pri akýchkoľvek iných očných instiláciách, na zníženie možného systémového vstrebania lieku sa odporúča stlačiť slzný vachok v strednej časti očného kútika na dve minúty (punktuálna oklúzia). Toto sa má vykonať okamžite po podaní očnej instilácie.

Pred podaním očnej roztokovej instilácie je potrebné vybrať kontaktné šošovky a kontaktné šošovky sa môžu opätovne vložiť po 15 minútach.

Ak sa používa viac ako jeden lokálne podávaný očný liek, lieky sa majú podávať s časovým odstupom minimálne päť minút.

Jednodávkový obal obsahuje dostatočný objem očnej roztokovej instilácie na liečbu oboch očí. Na jednorazové použitie.

Tento liek je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačnú látku. Roztok z jedného samostatného jednodávkového obalu sa má použiť do postihnutého oka (očí) okamžite po otvorení. Keďže po otvorení samostatného jednodávkového obalu nie je možné udržať sterilitu, akýkoľvek zvyšný obsah sa má okamžite po podaní zlikvidovať.

Pacientov je potrebné poučiť:

- aby predišli kontaktu medzi špičkou kvapkadla a okom alebo očnými viečkami,
- aby očnú roztokovú instiláciu použili okamžite po prvom otvorení jednodávkového obalu a aby jednodávkový obal po použití zlikvidovali,
- aby neotvorené jednodávkové obaly uchovávali vo vrecku.

4.3 Kontraindikácie

Fixapost je kontraindikovaný u pacientov:

- s reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, so závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc,
- so sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínusu, sinoatriálnou blokádou, AV blokádou II. alebo III. stupňa nekontrolovanou kardiostimulátorom, zjavným srdcovým zlyhávaním, kardiogénnym šokom,
- s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

Tak ako iné lokálne podávané očné lieky, aj Fixapost sa systémovo vstrebáva. 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 a srdcovej činnosti

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 opatnosťou 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 opatnosťou.

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 opatnosťou 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

Betablokátor sa má podávať s opatnosťou u pacientov s pravdepodobnosťou vzniku spontánnej hypoglykémie alebo u pacientov s labilným diabetom mellitusom, pretože betablokátor môže maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Hypertyreóza

Betablokátor môže tiež maskovať prejavy hypertyreózy.

Ochorenia rohovky

Betablokátor na očné použitie môže vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť s opatnosťou.

Súbežné podávanie iných betablokátorov

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

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 očnej roztokovej instilácii s obsahom latanoprostu sa zvýšená pigmentácia dúhovky

pozorovala u 16 – 20 % pacientov liečených porovnávaným 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 hneď 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 chĺpky liečeného oka; tieto zmeny zahŕňajú predĺženie dĺžky, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie a počtu mihalníc alebo chĺpkov a nesprávny smer rastu mihalníc. Zmeny mihalníc sú reverzibilné po vysadení liečby.

Glaukóm

Nie je zdokumentovaná žiadna skúsenosť s liečbou latanoprostom pri zápalovom, neovaskulárnom, alebo 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 opatnosťou, kým sa nezískajú ďalšie skúsenosti.

Herpetická keratitída

Latanoprost sa má používať s opatnosťou 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 opatnosťou.

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, betaadrenergne blokátory, antiarytmiká (vrátane amiodarónu), digitálisové glykozidy, parasymptomimetiká 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 betaadrenergne 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

O použití timololu u gravidných žien sú len obmedzené alebo nie sú žiadne údaje. Timolol sa počas gravidity nemá používať, pokiaľ to nie je nevyhnutné. 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 betablokátory 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 (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Betablokátory sa vylučujú do ľudského materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných instiláciách však nie je pravdepodobné, že by sa v ľudskom materskom mlieku nachádzali množstvá,

postačujúce na vyvolanie klinických príznakov betablokády u dojčat'a. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do ľudského materského mlieka.

Fixapost sa 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.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fixapost má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Instilácia očnej instilácie 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 štúdii 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 systémové reakcie vrátane bradykardie, arytmie, kongestívneho srdcového zlyhania, bronchospazmu a alergických reakcií.

Ako pri iných lokálne podávaných očných liečivách, aj timolol sa vstrebáva do systémovej cirkulácie. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky ako pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich účinkov je po topickom očnom podávaní nižší ako po systémovom 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 udalosti 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 (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Poruchy oka	hyperpigmentácia dúhovky	bolesť oka, podráždenie oka (vrátane pichania, pálenia, 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 udalosti špecificky súvisiace s používaním jednotlivých zložiek lieku Fixapost, či už v klinických štúdiách, spontánnych hláseniach alebo v dostupnej literatúre.

Pre latanoprost to sú:

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie - latanoprost

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	herpetická keratitída
Poruchy nervového systému	závrat
Poruchy oka	zmeny mihalníc a obočia (predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia a zmoženie 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 reakcie timololmaleátu (očné podávanie)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	systémové alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, žihľavky, ohraničenej a generalizovanej

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
	vyrážky, svrbenia
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia
Psychické poruchy	strata pamäti, nespavosť, depresia, nočné mory, halucinácie
Poruchy nervového systému	cievna mozgová príhoda, mozgová ischémia, závrat, 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 (hlavne 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 liekom Fixapost 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 spojivky.

Liečba

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

Pri náhodnom perorálnom požití latanoprostu môžu byť užitočné nasledujúce informácie:

Štúdie ukázali, že timolol sa nedá ľahko dialyzovať. Výplach žalúdka, ak je potrebný. Latanoprost sa významne 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, závrat, 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 timololiummaleinátu. 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 α , 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.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 obsahu 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 očnej instilácie 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 lieku Fixapost a bola podobná zmene pri referenčnom lieku obsahujúcom latanoprost/timolol 50 mikrogramov/5 mg v ml s obsahom konzervačnej látky.

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 $-0,49 \pm 1,80$ [-0,81 ; -0,17]	110 $-0,49 \pm 2,25$ [-0,92; -0,07]
Štatistická analýza	upravený priemerný rozdiel \pm SE [95 % IS]	$0,01 \pm 0,25$ [-0,48; 0,50]	

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 lieku Fixapost 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. Liek Fixapost bol spojený s menším počtom subjektívnych príznakov po instilácii v 84. dni (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 očnej roztokovej instilácie. 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 významne 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 očnej roztokovej instilácie.

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 súbežným podaním latanoprostu a timololu v očnej roztokovej instilácii. Bezpečnostné farmakologické štúdie, štúdie genotoxicity

a karcinogenity s každou zo zložiek nepreukázali žiadne zvláštne riziko pre ľudí. Latanoprost neovplyvňoval hojenie rán na rohovke oka kráľika, 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 očnej instilácie 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 na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení vrecka: jednodávkový obal použite do 1 mesiaca.

Po otvorení jednodávkového obalu: použite okamžite a jednodávkový obal po použití zlikvidujte.

Nepoužitú jednodávkové obaly sa majú uchovávať v otvorenom vrecku na ochranu pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

Jednodávkový obal sa má uchovávať vo vrecku na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania lieku po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 jednodávkových obalov (LDPE) obsahujúcich 0,2 ml očnej roztokovej instilácie je balených do vrecka (polyetylén/hliník/polyester).

Veľkosti balenia: 30 (6 x 5) alebo 90 (18 x 5) jednodávkových obalov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0040/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. februára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022

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