

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fixapost 50 mikrogramů/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a timololi maleas, odpovídající timololum 5 mg.

Jedna kapka obsahuje přibližně latanoprostum 1,5 mikrogramu a timololum 0,15 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml očních kapek, roztoku obsahuje 50 mg glyceromakrogol-hydroxystearátu (hydrogenovaný ricinový olej).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu.

Roztok je světle žlutý a opalescentní, téměř bez částic.

pH: 5,7 – 6,2

Osmolarita: 300 - 340 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fixapost je indikován k léčbě dospělých (*včetně starších pacientů*) k snížení nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí s nedostatečnou odpovědí na léčbu lokálními betablokátory nebo analogy prostaglandinů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů)

Doporučuje se aplikovat jednu kapku do postiženého oka (očí) 1x denně.

V případě, že je dávka opomenuta, je třeba pokračovat další plánovanou dávkou. Podaná dávka nemá překročit 1 kapku do postiženého oka (očí) denně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Fixapost u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Způsob podání

Oční podání.

Jako u jiných očních kapek se doporučuje pro snížení možné systémové absorpce stisknout slzný váček v oblasti vnitřního očního koutku (bodová okluze) po dobu 2 minut. To má být provedeno bezprostředně po instilaci každé kapky.

Kontaktní čočky je třeba před podáním očních kapek vyjmout, po 15 minutách je možné čočky opět nasadit do oka.

Pokud je podáván více než jeden lokální oční léčivý přípravek, mezi jednotlivými přípravky má být zachován časový odstup nejméně pěti minut.

Jednodávkový obal obsahuje dostatečné množství očních kapek, roztoku pro léčbu obou očí.

Pouze pro jednorázové použití.

Tento přípravek je sterilní roztok neobsahující konzervační látku. Roztok z jednodávkového obalu má být použit okamžitě po otevření k aplikaci do postiženého oka (očí). Jelikož po otevření jednodávkového obalu nemůže být sterilita zachována, veškerý zbývající obsah musí být okamžitě po použití zlikvidován.

Pacienti mají být poučeni, aby:

- zabránili kontaktu hrotu kapátka s okem nebo očním víčkem,
- používali oční kapky, roztok okamžitě po prvním otevření jednodávkového obalu a zbývající obsah po použití zlikvidovali,
- neotevřené jednodávkové obaly uchovávali v sáčku.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Fixapost je kontraindikován u pacientů s diagnózou:

- reaktivní onemocnění dýchacích cest, včetně astma bronchiale, nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci,
- sinusová bradykardie, sick-sinus syndrom, sinoatriální blokáda, AV blokáda 2. nebo 3. stupně nekontrolovaná pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok,
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované oční přípravky je i Fixapost systémově absorbován. Vzhledem k betaadrenergnímu účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémově podaných betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním podáním očních přípravků je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátorů a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním by měly být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátorů vždy s opatrností.

Po podání timololu byly hlášeny srdeční reakce a vzácně i úmrtí v souvislosti se srdečním selháním.

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. těžká forma Raynaudovy nemoci či Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Fixapost používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převyšuje její možná rizika.

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem, mají být podávány oční betablokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Hypertyreoidismus

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreoidismu.

Korneální poruchy

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Další beta-blokátory

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se přípravek Fixapost podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována.

Souběžná léčba

Timolol se může navzájem ovlivňovat s jinými přípravky (viz též bod 4.5).

Další analoga prostaglandinu

Souběžné použití dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány beta-blokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem (adrenalinem).

Odchlípení chorioidey

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním výkonu při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol, acetazolamid).

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, jestli pacient používá timolol.

Pigmentové změny duhovky

Latanoprost může postupně měnit barvu léčeného oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Obdobně jako u očních kapek s latanoprostem byla zvýšená pigmentace duhovky pozorována u 16 – 20 % všech pacientů léčených kombinací latanoprost/timolol s konzervační látkou po dobu do jednoho roku (vyhodnoceno z fotografií). Tento efekt byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. zeleno-hnědou, žluto-hnědou, modro-hnědou, šedo-hnědou, a je způsoben zvýšením obsahu melaninu v

melanocytech stromatu duhovky. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka a celá duhovka nebo některé její partie se stávají hnědší. U pacientů, u kterých byla duhovka homogenně modrá, šedá, zelená nebo hnědá, byla během dvouletého podávání přípravku v klinických studiích s latanoprostem změna její pigmentace pozorována pouze zřídka. Změna barvy duhovky nastává postupně a nemusí být zřetelná po dobu několika měsíců až let a nemusí být doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými projevy.

Po ukončení léčby nebylo pozorováno další přibývání hnědého pigmentu v duhovce, výsledná změna barvy duhovky však může být trvalá.

Léčba neovlivnila pigmentové névy ani pigmentové shluky na duhovce.

Nebyla pozorována akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trámčiny ani jinde v přední oční komoře, ale pacienti mají být pravidelně vyšetřováni a léčbu je možné podle klinické situace ukončit, jestliže se zjistí zvýšená pigmentace duhovky.

Před začátkem terapie mají být pacienti informováni o možnosti změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

Změny očního víčka a řas

V souvislosti s použitím latanoprostu bylo hlášeno ztmavnutí kůže očního víčka, které může být reverzibilní. Latanoprost může postupně měnit řasy a chloupky na léčeném oku; tyto změny zahrnují prodloužení, zesílení, pigmentaci a nárůst počtu řas nebo chloupků a špatný směr růstu řas. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Glaukom

S aplikací latanoprostu u zánětlivého, neovaskulárního nebo chronického glaukomu se zavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu nejsou zkušenosti. Latanoprost neovlivňuje zornici, nebo jen nepatrně. S jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu se zavřeným úhlem však nejsou zatím žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat Fixapost s opatrností do té doby, než bude k dispozici více údajů.

Herpetická keratitida

Latanoprost je nutné používat s opatrností u pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analog prostaglandinu.

Makulární edém

V průběhu léčby latanoprostem byl popsán makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Tyto údaje se většinou objevily u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s roztržením zadního pouzdra oční čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému. U těchto pacientů se má Fixapost používat s opatrností.

Pomocné látky

Přípravek Fixapost obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát (hydrogenovaný ricinový olej), který může způsobit kožní reakce. O této pomocné látce nejsou k dispozici žádné dlouhodobé bezpečnostní údaje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s přípravkem Fixapost nebyly provedeny.

Po souběžném očním podání 2 analog prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se podání 2 a více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo výrazné bradykardii v případech

současného podávání očního betablokátoru a perorálně podávaných blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu.

Byla hlášena potencovaná beta-blokáda (tj. snížená tepová frekvence, myokardiální deprese) při současné léčbě inhibitory CYP2D6 (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem.

Účinek na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být potencovány, je-li přípravek Fixapost podáván pacientům, kteří již používají perorální beta-adrenergní blokátor. Používání dvou nebo více topických beta-adrenergních blokátorů se nedoporučuje.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátoři používány spolu s epinefrinem. Hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu může být potencována současným podáváním betablokátorů.

Betablokátoři mohou zvýšit hypoglykemizující účinek antidiabetik. Betablokátoři mohou maskovat známky a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Latanoprost

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání latanoprostu těhotným ženám. Pokusy se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz též bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Timolol

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátoři neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání beta-blokátorů. Navíc byly známky a příznaky systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátoři podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Fixapost proto nemá být používán během těhotenství (viz bod 5.3).

Kojení

Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové betablokády u kojeného dítěte. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka.

Kojící ženy proto nemají Fixapost používat.

Fertilita

U latanoprostu ani timololu nebyl ve studiích se zvířaty zjištěn žádný účinek na samčí či samičí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fixapost má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Instilace očních kapek může přechodně vyvolat rozmazané vidění. Dokud tyto účinky neodezní, pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků se u latanoprostu vztahuje k oku. Na základě údajů z prodloužených fází pivotních klinických studií s kombinací latanoprost/timolol se u 16-20 % ze všech pacientů objevuje zvýšená pigmentace duhovky, která může být trvalá. V otevřené pětileté studii bezpečnosti s latanoprostem se projevila u 33 % pacientů pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Jiné oční nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a objevují se po aplikaci dávky. U timololu je nejvíce nežádoucích účinků systémových, včetně bradykardie, arytmií, městnavého srdečního selhání, bronchospasmu a alergických reakcí.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Mezi očekávané nežádoucí účinky patří účinky pozorované u celé třídy očních betablokátorů.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky související s léčbou, které byly pozorovány při použití kombinace latanoprost/timolol v klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy
Poruchy oka	Zvýšená pigmentace duhovky	Bolest oka, podráždění oka (včetně bodání, pálení, svědění, pocitu cizího tělesa v oku)	Onemocnění rohovky, konjunktivitida, blefaritida, hyperemie oka, rozmazané vidění, zvýšené slzení
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, pruritus

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny pro jednotlivé složky přípravku Fixapost buď v klinických studiích, ze spontánních hlášení nebo z dostupné z literatury.

Latanoprost:

Tabulka 2 s nežádoucími účinky: Latanoprost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Herpetická keratitida
Poruchy nervového systému	Závrať
Poruchy oka	Změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, zvýšení jejich počtu); keratitis punctata; periorbitální edém; iritida; uveitida; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému); suché oko, keratitida, korneální edém; korneální eroze, trichiáza; cysta na duhovce; fotofobie; změny okolí oka a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka;

	edém očního víčka; lokalizovaná kožní reakce na očních víčkách, pseudopemfigoid oční spojivky; ztmavnutí kůže víčka
Srdeční poruchy	Angina pectoris; nestabilní angina pectoris; palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Asthma bronchiale; exacerbace astmatu; dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; zvracení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie; artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi

Timolol

Tabulka 3 s nežádoucími účinky: Timolol-maleinát (oční podání)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce zahrnující anafylaktickou reakci, angioedém, kopřivku, lokalizovanou a generalizovanou vyrážku, pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Ztráta paměti, insomnie, deprese, noční můry, halucinace
Poruchy nervového systému	Cévní mozková příhoda, cerebrální ischemie, závrať, zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, parestzie, bolest hlavy, synkopa
Poruchy oka	Odchlípení chorioidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4), korneální eroze, keratitida, diplopie, snížená citlivost rohovky, známky a příznaky podráždění očí (např. pálení, bodání svědění, slzení a zarudnutí), suché oči, ptóza, blefaritida, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus
Srdeční poruchy	Srdeční zástava, srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, městnavé srdeční selhání, bolest na hrudi, arytmie, bradykardie, edém, palpitace
Cévní poruchy	Chladné ruce a nohy, hypotenze, Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus (především u pacientů s již přítomným bronchospastickým onemocněním), kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, sucho v ústech, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka, psoriáziformní vyrážka, exacerbace psoriázy, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce, snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Fixapost u lidí.

Symptomy

Symptomy systémového předávkování timololem jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a srdeční zástava.

V případě předávkování latanoprostem se kromě iritace oka a konjunktivální hyperemie neobjevily žádné další oční nebo systémové nežádoucí projevy.

Léčba

V případě, že se tyto symptomy projeví, musí být léčba symptomatická a podpůrná.

Pro případ náhodného požití mohou být užitečné tyto údaje:

Studie ukázaly, že timolol není odstranitelný dialýzou.

Je nutný výplach žaludku.

Latanoprost se významně metabolizuje během prvního průchodu játry. Intravenózní podání zdravým dobrovolníkům v dávce 3 mikrogramy/kg nevyvolalo žádné symptomy, ale dávka 5,5-10 mikrogramů/kg způsobila nauzeu, bolesti břicha, závratě, únavu, návaly a pocení. Tyto příznaky co do závažnosti byly mírné až středně závažné a ustoupily bez léčby do 4 hodin po ukončení infuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, beta-blokátory - timolol, kombinace

ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Fixapost obsahuje dvě složky: latanoprost a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují nitrooční tlak (IOP) různými mechanismy účinku a kombinovaný účinek způsobí aditivní redukci IOP ve srovnání s podáním každé látky odděleně.

Latanoprost, analog prostaglandinu $F_2\alpha$, je selektivní agonista FP receptorů pro prostanoidy. Latanoprost snižuje nitrooční tlak mechanismem zvýšení odtoku nitrooční tekutiny z oka. Hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou. U člověka bylo zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence). Latanoprost nemá významnější vliv na produkci nitrooční tekutiny, hematookulární bariéru nebo nitrooční krevní oběh. Chronické podávání latanoprostu opicím po extrakapsulární extrakci čočky nemělo žádný vliv na retinální cévy, jak bylo patrné z vyšetření fluorescenční angiografií. Latanoprost nevyvolává únik fluoresceinu do zadního segmentu pseudofakických očí u lidí v průběhu krátkodobé léčby.

Timolol je beta-1 a beta-2 (neselektivní) blokátor adrenergických receptorů, který nemá významnější vnitřní sympatomimetickou aktivitu, přímý myokardiálně depresivní nebo membrány stabilizující účinek. Timolol snižuje nitrooční tlak snížením tvorby tekutiny v ciliárním epitelu.

Přesný mechanismus účinku není úplně stanoven, ale pravděpodobně se jedná o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP, způsobenou endogenní beta-adrenergí stimulací. Timolol výrazněji neovlivňuje propustnost hematookulární bariéry pro plazmatické proteiny. U králíků neměl timolol po dlouhodobé léčbě účinek na regionální krevní průtok okem.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost

Ve studiích ke stanovení dávky působila kombinace latanoprost/timolol signifikantně vyšší pokles průměrného diurnálního IOP v porovnání s latanoprostem a timololem podanými v monoterapii 1x denně. Ve dvou dobře kontrolovaných, dvojité zaslepených, šestiměsíčních klinických studiích byl účinek přípravku Fixapost na snižování IOP porovnáván s účinkem latanoprostu a timololu v monoterapii u pacientů s IOP nejméně 25 mmHg nebo vyšším. Po 2-4 týdnech léčby timololem (průměrný pokles IOP od náboru 5 mmHg), byl po 6 měsících léčby kombinací latanoprost/timolol (2x denně) pozorován další pokles průměrného IOP o 3,1 mm, 2,0 mm a 0,6 mmHg. Účinek kombinace latanoprost/timolol na snížení IOP přetrvával během šestiměsíční navazující otevřené studie.

Existující údaje naznačují, že podávání večer může mít na snížení nitroočního tlaku větší vliv než podávání ráno. Při zvažování, zda doporučit ranní nebo večerní podávání, je však třeba vzít v úvahu životní styl pacienta a podporu jeho (její) dobré compliance.

Je třeba mít na paměti, že studie naznačují, že i v případě nedostatečné účinnosti fixní kombinace může být stále účinné podávání samotného timololu dvakrát denně a latanoprostu jednou denně.

Účinek přípravku obsahujícího latanoprost/timolol nastupuje do 1 hodiny a maximální účinek se projeví během 6-8 hodin. Po opakovaném podání se ukázalo, že přiměřená redukce nitroočního tlaku přetrvávala až 24 hodin od podání.

Klinická účinnost a bezpečnost:

Přípravek Fixapost bez konzervačních látek byl hodnocen v tříměsíční, randomizované, zaslepené studii srovnáním s referenčním přípravkem latanoprost/timolol 50 mikrogramů/5 ml s konzervačními látkami u 242 pacientů s okulární hypertenzí nebo glaukomem s otevřeným úhlem, u kterých byla monoterapie nedostatečná. Před zahájením studie byli pacienti léčeni referenčním přípravkem nebo generikem (fixní kombinace latanoprost/timolol 50 mikrogramů/5 ml, oční kapky s konzervačními látkami) po dobu alespoň 2 měsíců.

Primárním parametrem účinnosti byla změna intraokulárního tlaku (IOP) mezi výchozí hodnotou a v den 84.

V den 84 bylo střední snížení intraokulárního tlaku vyvolané přípravkem Fixapost -0,49 mmHg a bylo podobné hodnotě u referenčního přípravku latanoprost/timolol 50 mikrogramů/5 ml s konzervačními látkami.

Horší oko (mITT populace)		Fixapost	Referenční přípravek
Výchozí hodnota (Den 0)	n Průměrná hodnota ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
Den 84	n Průměrná hodnota ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
		122	110

Průměrná změna (Den 0 – 84)	n Průměrná hodnota ± SD [95% CI]	-0,49 ± 1,80 [-0,81; -0,17]	-0,49 ± 2,25 [-0,92 ; -0,07]
Statistická analýza	E (SE) [95%CI]	0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50]	Statistická analýza

CI- interval spolehlivosti, N-počet pacientů v terapeutické skupině, mITT -hodnotitelní pacienti, n počet pacientů s daty, SE - standardní chyba, SD-standardní odchylka

Vedle již dobře zdokumentovaných nežádoucích účinků referenčního přípravku obsahujícího latanoprost/timolol s konzervační látkou tato tříměsíční studie neprokázala další nežádoucí účinky přípravku Fixapost. Fixapost ve srovnání s referenčním přípravkem byl spojen se subjektivními příznaky po instilaci do oka ve dni 84 (podráždění/pálení/bodání 20,5 % vs 41,8 %, $p < 0,001$; svědění: 4,9 % vs 13,9 %, $p = 0,010$) a se subjektivními příznaky nesouvisejícími s aplikací (podráždění/pálení/bodání: 7,4 % vs 12,7 %, $p = 0,094$; svědění: 1,6 % vs 13,6 %, $p < 0,001$).

Méně často bylo pozorováno několik systémových nežádoucích účinků, již dobře známých u timololu, ale nevyskytujících se v klinických studiích s referenčním přípravkem obsahujícím latanoprost/timolol s konzervační látkou (viz bod 4.8): dysgeuzie, arytmie a únava.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpce

Latanoprost je isopropyl ester, který je proléčivem a sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost získává hydrolyzou esterázami v rohovce na kyselinu latanoprostovou. Toto proléčivo je dobře resorbováno rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

Distribuce

Studie u člověka svědčí pro to, že maximálních koncentrací v nitrooční tekutině, přibližně 15-30 ng/ml, je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci samotného latanoprostu. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně do oblasti předního segmentu oka, spojivek a očních víček. Kyselina latanoprostová má plazmatickou clearance 0,40 l/h/kg a malý distribuční objem 0,16 l/kg, z čehož vyplývá krátký biologický poločas v plazmě 17 minut. Po místním podání do oka je systémová biologická dostupnost kyseliny latanoprostové 45%. Kyselina latanoprostová se váže na bílkoviny v 87 %.

Biotransformace a eliminace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Timolol

Absorpce a distribuce

Maximální koncentrace timololu v nitrooční tekutině se dosáhne přibližně 1 hodinu po lokálním podání. Část dávky se absorbuje systémově a maximální plazmatické koncentrace 1 ng/ml se dosahuje 10-20 minut po lokálním podání jedné kapky do každého oka jednou denně (300 mikrogramů/den).

Biotransformace

Biologický poločas timololu v plazmě je přibližně 6 hodin. Timolol se rozsáhle metabolizuje v játrech.

Eliminace

Metabolity se vylučují do moče spolu s nezměněným timololem.

Kombinace latanoprost/timolol s konzervační látkou

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Nebyly zjištěny farmakokinetické interakce mezi latanoprostem a timololem, i když byl pozorován přibližně dvojnásobný nárůst koncentrace kyseliny latanoprostu v nitrooční tekutině 1-4 hodiny po podání referenčního přípravku obsahujícího latanoprost/timolol s konzervační látkou v porovnání s monoterapií.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní profil jednotlivých komponent, oční i systémový, je dobře prokázán. U králíků léčených lokálně fixní kombinací nebo současně podávaným latanoprostem a timololem v očním roztoku nebyly zjištěny nežádoucí oční a systémové účinky. Farmakologické studie bezpečnosti, studie genotoxicity a karcinogenity zaměřené na bezpečnost prováděné s každou ze složek neprokázaly zvláštní riziko pro člověka. Latanoprost neovlivňoval hojení ran na rohovce oka králíků, zatímco timolol inhiboval tento proces u oka králíků a opic, pokud byl podán častěji než jednou denně.

U latanoprostu nebyl zjištěn účinek na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u potkanů a králíků. Po intravenózních dávkách až do výše 250 mikrogramů/kg/den nebyla u potkanů pozorována embryotoxicita. Nicméně latanoprost vykazoval embryofetální toxicitu u králíků po intravenózní dávce 5 mikrogramů/kg/den (přibližně 100násobek klinické dávky) a vyšší, která byla charakterizována zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu. Timolol nevykazoval účinky na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u myší, potkanů a králíků.

Oční toxicita

Oční podávání přípravku očních kapek obsahujících latanoprost/timolol zvířatům 2krát denně po dobu 28 dnů neprokázalo lokální ani systémový toxický účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glyceromakrogol-hydroxystearát,
Sorbitol,
Makrogol,
Karbomer,
Dihydrát dinatrium-edetátu,
Hydroxid sodný (k úpravě pH),
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření sáčku: spotřebujte jednodávkové obaly do 1 měsíce.

Po prvním otevření jednodávkového obalu musí být přípravek použit okamžitě a po použití musí být jednodávkový obal zlikvidován.

Uchovávejte nepoužité jednodávkové obaly v sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte jednodávkové obaly v sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Pět jednodávkových obalů (LDPE) obsahujících 0,2 ml očních kapek, roztoku zabalených v sáčku (polyethylen/hliník/ polyester).

Velikost balení: 30 (6 x 5) nebo 90 (18 x 5) jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/921/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 10. 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 3. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv, webové stránky: www.sukl.cz.