

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a timololi maleas, odpovídající timololum 5 mg. Jedna kapka obsahuje přibližně latanoprostum 1,5 mikrogramu a timololum 0,15 mikrogramu.

Pomocná látka se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Roztok je světle žlutý a opalescentní, téměř bez částic.

pH: 5,7 - 6,2

Osmolalita: 300 - 340 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fixapost je indikován u dospělých ke snížení nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí s nedostatečnou odpovědí na léčbu lokálními betablokatory nebo analogy prostaglandinů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů)

Doporučená léčba je jedna kapka denně do postiženého oka (očí).

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 nebyly stanoveny.

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 vrátit do oka.

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

Pacienty je třeba poučit, aby se hrotem kapátka nedotýkali očí ani jejich okolí.

Tento přípravek je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační látky. Pacienti mají být poučeni, že při nesprávné manipulaci může být roztok kontaminován běžnými bakteriemi, které mohou vyvolat oční infekci. Používání kontaminovaného roztoku může vést k poškození oka a způsobit ztrátu vidění.

Pacienty je třeba poučit:

Před prvním použitím:

- Pacient zkontroluje, zda není uzávěr garantující neporušenost obalu porušený. Poté odšroubuje a otevře lahvičku.
- Umyje si důkladně ruce a sejme uzávěr z kapátka. Lahvičku drží dnem vzhůru a několikrát stiskne, aby se aktivoval mechanismus pumpičky. Stlačuje tak dlouho, dokud se neobjeví první kapka. Tento postup se používá pouze při prvním použití přípravku a není nutné jej opakovat při dalším použití.

1. Před každým použitím si důkladně umyje ruce a sejme uzávěr z kapátka. Pacient dbá na to, aby se nedotkl hrotu kapátka prsty.

2. Palcem uchopí lahvičku v místě horního výstupku, ukazováček dá na dno lahvičky, prostředníček na výstupek u dna. Lahvičku drží dnem vzhůru.

3. Při aplikaci mírně zakloní hlavu a lahvičku drží svisle nad okem. Ukazováčkem druhé ruky mírně stáhne spodní víčko dolů. Vytvořený prostor se nazývá spodní spojivkový vak. Dbá na to, aby se hrotem kapátka nedotkl oka ani prstů.

Při aplikaci kapky do spodního spojivkového vaku postiženého oka stiskne lahvičku **krátce a silně**. Díky automatickému dávkování se kapka uvolní při každém stisknutí.

Pokud se kapka neuvolní od hrotu kapátka, jemně s lahvičkou zatřese. V tomto případě opakuje krok 3.

4. Systémovou absorpcí sníží nazolakrimální okluzí nebo zavřením víček po dobu 2 minut. Tak se může snížit výskyt systémových nežádoucích účinků a zvýšit lokální účinek.

5. Okamžitě po použití našroubuje na lahvičku uzávěr.

4.3 Kontraindikace

Fixapost je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- reaktivním onemocněním dýchacích cest, včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci,
- sinusovou bradykardií, sick-sinus syndromem, sinoatriální blokádou, AV blokádou 2. nebo 3. stupně nekontrolovanou pacemakerem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované léčivé přípravky v oftalmologii, i Fixapost je absorbován systémově. Vzhledem k beta-adrenergnímu 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 očním podáním je nižší než u systémového podání. Pro opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemickou chorobou srdeční, Prinzmetalovou anginou a srdečním selháním) a hypotenzí má být léčba betablokátry kriticky posouzena a má být zvážena terapie jinými léčivými látkami. U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními mají být sledovány projevy zhoršení těchto onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokádou 1. stupně mají podávat betablokátry 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. s těžkou formou 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 lehkou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být 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 betablokátry s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Hypertyreoidismus

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreoidismu.

Korneální poruchy

Oční beta-blokátory 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 timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové beta-blokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována.

Používání 2 topických beta-blokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžná léčba

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

Další analoga prostaglandinů

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

Anafylaktické reakce

Při léčbě beta-blokátory mohou být pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce

na různé alergeny v anamnéze zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktických reakcí epinefrinem.

Odchlípení chorioidey

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

Chirurgická anestezie

Oční beta-blokátory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, že 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 kombinovanou léčbou latanoprostem a timololem po dobu do jednoho roku (vyhodnoceno z fotografií). Tento efekt byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. zeleno-hnědou, žluto-hnědou nebo modro/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 mohou zhnědnout. U pacientů s homogenně modrými, šedými, zelenými nebo hnědými očima, 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 změnami.

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 sledováni 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 s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu nejsou zkušenosti. Latanoprost nemá žádný nebo má malý vliv na zornici, ale nejsou žádné dokumentované zkušenosti u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem. 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 keratitidy způsobené *herpes simplex virem* 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 latanoprostem/timololem 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 hypotenzii a/nebo výrazné bradykardii v případě současného podávání očního beta-blokátoru a perorálně podávaných blokátorů kalciových kanálů, beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu

Byla hlášena potencionovaná systémová 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 beta-blokádu mohou být potencionovány, je-li Fixapost podáván pacientům, kteří již používají perorálně beta-adrenergní blokátor a používání dvou nebo více topických beta-adrenergních blokátorů se nedoporučuje.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční beta-blokátory používány spolu s epinefrinem.

Hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu může být potencionována současným podáváním beta-blokátorů.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Latanoprost

Nejsou dostupné dostatečné údaje o podávání latanoprostu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Timolol

Nejsou dostupné dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol se nemá používat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření k omezení systémové absorpce viz bod 4.2.

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale ukazují riziko zpomalení intrauterinního růstu při perorálním podávání beta-blokátorů. Navíc byly pozorovány známky a příznaky beta-blokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie) u novorozenců, pokud byly beta-blokátory podávány matce až do porodu. Jestliže je Fixapost podáván matce až do porodu, je nutné novorozence během prvních dnů života pečlivě sledovat.

Z těchto důvodů se Fixapost během těhotenství nemá používat.

Kojení

Beta-blokátory se vylučují do lidského 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 beta-blokády 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 (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a 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 prvotních klinických studií s latanoprostem v kombinaci s timololem, 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 jsou nejzávažnější nežádoucí účinky systémové, včetně bradykardie, arytmie, měštnavého 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 beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Uvedené nežádoucí účinky zahrnují účinky pozorované u celé třídy očních beta-blokátorů.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky související s léčbou, které byly pozorovány při použití kombinace latanoprostu a timololu v klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence 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 $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy
Poruchy oka	Hyperpigmentace 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 tkáň			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.

Pro latanoprost to jsou:

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, nárůst 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 tkáň	Myalgie; artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi

Pro timolol to jsou:

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, parestezie, 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 latanoprostem/timololem u lidí.

Symptomy

Projevy 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 objeví symptomy předávkování, má být léčba symptomatická a podpůrná.

Pro případ náhodného požití latanoprostu 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 projevy, ale dávka 5,5-10 mikrogramů /kg způsobila nauzeu, bolest 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 zvýšený 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, který 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 rezistence odtoku trabekulární síťovinou). Latanoprost nemá žádný významnější vliv na produkci nitrooční tekutiny, hematookulární bariéru nebo nitrooční krevní oběh. Chronické podávání latanoprostu do očí 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.

Fixapost jsou oční kapky bez konzervačních látek, roztok je dodáván ve vícedávkové lahvičce s pumpičkou.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost

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

Existující údaje naznačují, že podávání dávky večer může být účinnější pro snížení IOP než podávání ráno. Nicméně při zvažování doporučení, zda podávat přípravek ráno či večer je potřeba vzít přiměřeně do úvahy pacientův životní styl a pravděpodobnou compliance s léčbou.

Je třeba mít na paměti, že v případě nedostatečné účinnosti fixní kombinace výsledky studií naznačují, že samostatné podání timololu 2x denně a latanoprostu 1x denně může být stále účinné.

Účinek kombinované léčby latanoprostem a timololem nastupuje do 1 hodiny a maximální účinek se projeví během 6-8 hodin. Po opakovaném podání se ukázalo, že přiměřená redukce IOP 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
Průměrná změna (Den 0 – 84)	n Průměrná hodnota ± SD [95% CI]	122 -0,49 ± 1,80 [-0,81; -0,17]	110 -0,49 ± 2,25 [-0,92; -0,07]
Statistická analýza	E (SE) [95% CI]	0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50]	

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 léčivé látky a sám o sobě není účinný, ale získává biologickou účinnost hydrolýzou esterázami v rohovce na kyselinu latanoprostovou. Toto proléčivo je dobře absorbováno 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, do 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 plazmatické bílkoviny v 87 %.

Biotransformace a eliminace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Hlavní metabolizace probíhá v játrech. Hlavní metabolity, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, ve studiích na zvířatech nevykazují žádnou nebo jen velmi malou biologickou aktivitu a tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Timolol

Absorpce a distribuce

Maximální koncentrace timololu v nitrooční tekutině se dosáhne přibližně 1 hodinu po lokálním podání v očních kapkách. 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 žádné farmakokinetické interakce mezi latanoprostem a timololem, i když byl pozorován přibližně dvojnásobný nárůst koncentrace kyseliny latanoprostové 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

Oční a systémový bezpečnostní profil jednotlivých komponent 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 prováděné s každou ze složek neprokázaly žádné 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 myši, potkanů a králíků.

Oční toxicita

Oční podávání přípravku očních kapek Fixapost 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
Dinatrium-edetát
Hydroxid sodný na úpravu 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: 4 týdny u lahvičky 2,5 ml; 3 měsíce u lahvičky 6 ml
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před prvním otevřením: tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po prvním otevření: podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vícedávková lahvička (HDPE) s pumpičkou vybavenou pomocným dávkovacím mechanismem Easygrip a uzávěrem garantujícím neporušenost obalu (HDPE).

Jedna lahvička s 2,5 ml (nejméně 80 kapek bez konzervačních látek – pro 4 týdny léčby).

Jedna lahvička s 6 ml (nejméně 190 kapek bez konzervačních látek – pro 3 měsíce léčby).

Na trhu nemusí být 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 /REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/004/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 1. 2021

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