

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fixalpost 50 mikrogramov/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 50 mikrogramov latanoprosta in 5 mg timolola v obliki timololijevega maleata.

Ena kapljica vsebuje približno 1,5 mikrograma latanoprosta in 0,15 mg timolola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 50 mg makrogolglicerol hidroksistearata (hidrogenirano etoksilirano ricinusovo olje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Raztopina je rahlo rumena in motna, praktično brez vidnih delcev.

pH: 5,7 – 6,2

Osmolalnost: 300 – 340 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fixalpost je namenjeno za zniževanje povišanega očesnega tlaka pri odraslih bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo, ki se niso zadostno odzvali na lokalne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali analoge prostaglandina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle (vključno s starejšimi):

Priporočeni odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan.

Če se spusti en odmerek, naj se zdravljenje nadaljuje z naslednjim načrtovanim odmerkom. Odmerek ne sme preseči ene kapljice v obolelo oko (očesi) dnevno.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Fixalpost pri otrocih in mladostnikih nista bili ugotovljeni.

Način uporabe

okularna uporaba

Kot velja pri vseh kapljicah za oko, je priporočljivo, da z namenom zmanjšanja možnosti sistemske absorpcije za dve minuti pritisnemo solzni mešiček ob notranji očesni kot. To je treba narediti takoj po vkapljanju vsake kapljice.

Pred uporabo kapljic za oko je treba kontaktne leče odstraniti. Vstavijo se lahko ponovno po 15 minutah.

Če bolnik uporablja več kot eno lokalno zdravilo za oči, mora med uporabo posameznih zdravil miniti vsaj 5 minut.

Bolnike je treba poučiti, da konica plastenke ne sme priti v stik z očesom ali predeli okoli očesa.

To zdravilo je sterilna raztopina brez konzervansov. Bolnike je treba poučiti, da se lahko očesna raztopina, če se z njo ravna nepravilno, onesnaži z običajnimi bakterijami, ki povzročajo očesne okužbe. Zaradi uporabe onesnažene raztopine lahko pride do resnih poškodb očesa in posledično do izgube vida.

Bolnike je treba poučiti:

Pred prvo uporabo:

- Prepričati se je potrebno, da je zaporka z zaščito pred poseganjem v zdravilo nepoškodovana. Nato z močnim prijemom odvijte zaporko, da boste odprli plastenko.
- Pred uporabo si temeljito umijte roke in iz vrha plastenke odstranite zaporko. Z vrhom plastenke obrnjenim navzdol nekajkrat pritisnite, da boste aktivirali odmerni mehanizem, dokler se ne pojavi prva kapljica. Ta postopek boste opravili samo pred prvo uporabo in ni potreben ob naslednjih odmerjanjih.

1. Pred vsako uporabo si temeljito umijte roke in iz vrha plastenke odstranite zaporko. S prsti se ne smete dotakniti konice plastenke.

2. Palec položite na zavihek na vrhu plastenke, kazalec pa na dno plastenke. Nato položite sredinec na drugi zavihek na dnu plastenke. Platenko obrnite z vrhom navzdol.

3. Da bi kapljice za oko uporabili, nagnite glavno rahlo nazaj in držite plastenko navpično nad očesom. S kazalcem druge roke rahlo potegnite spodnjo veko navzdol. Ustvarjen prostor se imenuje spodnja veznična vrečica. S konico plastenke se ne smete dotakniti prstov ali očesa.

Za vkapljanje kapljice v spodnjo veznično vrečico na **kratko in močno pritisnite na** plastenko. Zaradi avtomatičnega odmerjanja se ob vsakem stisku sprosti točno ena kapljica.

Če se kapljica ne sprosti, nežno stresite plastenko, da boste iz vrha odstranili zaostalo kapljico. V tem primeru ponovite korak 3.

4. Ob zaprtju solznega kanala ali priprtju vek je zmanjšana sistemska absorpcija. To lahko zmanjša sistemske neželene učinke in poveča lokalno delovanje zdravila.

5. Po uporabi takoj zaprite konico plastenke z zaporko.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Fixalpost je kontraindiciran pri bolnikih, ki imajo:

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- reaktivno bolezen dihal, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi, hudo kronično obstruktivno pljučno bolezen,
- sinusno bradikardijo, sindrom bolnega sinusnega vozla, sinoatrijski srčni blok, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, ki ni nadzorovan s srčnim vzpodbujevalnikom, simptomatsko srčno popuščanje, kardiogeni šok.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemske učinki

Kot velja za druga lokalna zdravila za oči, se tudi zdravilo Fixalpost sistemsko absorbira. Zaradi zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, timolola, lahko pride do pojava istih srčnožilnih, pljučnih ali drugih neželenih učinkov, kot jih opazimo pri sistemski uporabi zaviralcev beta. Pojavnost sistemskih neželenih učinkov po lokalni uporabi v očesu je nižja kot pri sistemski uporabi. Za informacije, kako zmanjšati sistemsko absorpcijo, glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi (npr. koronarna srčna bolezen, Prinzmetalova angina pectoris in srčno popuščanje) in hipotenzijo je potrebno skrbno pretehtati ali je zdravljenje z zaviralci beta primerno in razmisliti o zdravljenju z drugimi učinkovinami.

Bolnike s srčnožilnimi boleznimi je potrebno skrbno spremljati glede znakov poslabšanja teh bolezni in pojava neželenih učinkov.

Zaradi negativnega vpliva zaviralcev beta na prevodnost, je pri uporabi teh zdravil pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje potrebna previdnost.

Po uporabi timolola so poročali o pojavu neželenih učinkov na srce in o redkih smrtnih primerih, v povezavi s srčno odpovedjo.

Žilne bolezni

Pri bolnikih s hudimi perifernimi motnjami prekrvavitve (tj. hude oblike Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je pri zdravljenju potrebna previdnost.

Bolezni dihal

Pri bolnikih z astmo so po uporabi nekaterih zaviralcev beta lokalno v oko poročali o neželenih učinkih na dihala, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma. Pri bolnikih z blago do zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) je potrebno zdravilo Fixalpost uporabljati previdno in samo, če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje.

Hipoglikemija in sladkorna bolezen

Zaviralce beta je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih se spontano pojavljajo hipoglikemije oziroma pri bolnikih z nenadzorovano sladkorno boleznijo, kajti zaviralci beta lahko prekrijejo znake akutne hipoglikemije.

Hipertiroidizem

Zaviralci beta lahko prekrijejo znake hipertiroidizma.

Bolezni roženice

Zaviralci beta za lokalno uporabo v očesu lahko povzročijo suhe oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Drugi zaviralci beta

Učinek na znotraj očesni tlak ali znani sistemski učinki zaradi zavrtja receptorjev beta se lahko

okrepijo, če bolnik poleg timolola prejema tudi sistemski zaviralec beta. Odziv pri teh bolnikih je potrebno skrbno spremljati.

Sočasna uporaba dveh topikalnih zaviralcev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Timolol lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in obratno (glejte poglavje 4.5).

Drugi analogi prostaglandina

Sočasna uporaba dveh ali več prostaglandinov, analogov ali derivatov prostaglandinov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktične reakcije

Pri uporabi zaviralcev beta so lahko bolniki z atopijo ali hudo anafilaktično reakcijo na različne alergene v anamnezi bolj dovzetni na ponavljajoče se izpostavljanje tem alergenom in se ne odzovejo na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

Po uporabi raztopin za zniževanje tlaka (npr. timolol, acetozolamid) po izvedeni trabekulektomiji so poročali o odstopu žilnice.

Anestezija med kirurškim posegom

Zaviralci beta za lokalno uporabo v očesu lahko zavrejo sistemske učinke agonistov receptorjev beta, npr. adrenalina. Anesteziologa je potrebno opozoriti, da bolnik prejema timolol.

Spremembe pigmenta šarenice

Latanoprost lahko postopoma spremeni barvo oči, ker poveča količino rjavega pigmenta v šarenici. Povečanje pigmentacije v šarenici so opazili pri 16 – 20 % bolnikov (na podlagi fotografij), ki so do eno leto prejeli referenčno zdravilo s kombinacijo latanoprost in timolola, ki vsebuje konzervans. Delež je podoben, kot ga opažajo pri bolnikih, ki uporabljajo kapljice, ki vsebujejo samo latanoprost.

Spremenjeno barvo oči so opazili predvsem pri bolnikih z raznobarvno šarenico, tj. z zeleno-rjavo, rumeno-rjavo ali z modro/sivo-rjavo in se zgodi zaradi povečanja vsebnosti melanina v melanocitih strome šarenice. Navadno se v prizadetem očesu rjavi pigment okoli zenice koncentrično širi navzven proti obrobju šarenice, vendar lahko bolj rjavkasta postane ali celotna šarenica ali pa zgolj njen del. V kliničnih raziskavah latanoprost, kjer so se bolniki zdravili 2 leti, so pri bolnikih s homogeno modrimi, sivimi, zelenimi ali rjavimi očmi spremembo barve opazili le redko.

Sprememba barve šarenice se dogaja počasi in lahko sploh ni opazna več mesecev ali let. Barvne spremembe niso bile povezane s kakšnimi simptomi ali patološkimi spremembami.

Po koncu zdravljenja niso opazili nadaljnjega povečevanja količine rjavega pigmenta v šarenici, vendar pa lahko sprememba barve ostane trajna.

Zdravljenje ni vplivalo na nevuse ali pege na šarenici.

V trabekularnem mrežju ali kje drugje v sprednjem prekatu niso opažali kopičenja pigmenta, vendar je bolnike treba redno spremljati in zdravljenje z latanoprostom prekiniti, če klinično stanje tako zahteva in če se povečano pigmentiranje šarenice nadaljuje.

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike seznaniti z možnostjo, da se jim lahko barva oči trajno spremeni. Zdravljenje samo enega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo.

Spremembe vek in trepalnic

V povezavi z zdravljenjem z latanoprostom so poročali o potemnitvi kože na vekah, ki pa je lahko reverzibilna.

Latanoprost lahko postopoma spremeni trepalnice in dlačice na zdravljemem očesu in v njegovi okolici. Med takšnimi spremembami so podaljšanje, zadebelitev, potemnitev ali zvečano število trepalnic ali dlačic ter napačna smer rasti trepalnic. Spremembe trepalnic so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Glavkom

Z latanoprostom ni dokumentiranih izkušenj pri vnetnem in neovaskularnem glavkomu, pri kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu. Latanoprost nima učinka na zenico ali je ta zelo majhen, ampak ni dokumentiranih izkušenj pri napadih glavkoma z zaprtim zakotjem.

Dokler ne bo na voljo več izkušenj, je treba zdravilo Fixalpost pri teh boleznih uporabljati previdno.

Herpetični keratitis

Latanoprost je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zgodovino herpetičnega keratitisa in ga ne uporabljati v primerih akutnega keratitisa, povzročenega z virusom herpesa simpleksa, ter pri bolnikih s ponavljajočim herpetičnim keratitisom specifično povezanim z analogi prostaglandinov.

Makularni edem

Med uporabo latanopropa so opisani primeri makularnega edema vključno s cistoidnim makularnim edemom. Do teh primerov je večinoma prišlo pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih z rupturo zadnje lečne ovojnice ter pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem. Pri teh bolnikih je pri zdravljenju z zdravilom Fixalpost potrebna previdnost.

Pomožne snovi

Zdravilo Fixalpost vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat (hidrogenirano etoksilirano ricinusovo olje), ki lahko povzroči kožne reakcije. Varnostnih podatkov o dolgotrajni uporabi te pomožne snovi trenutno ni na voljo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifični raziskav medsebojnega delovanja pri zdravilu Fixalpost niso izvedli.

Opisani so primeri paradoksnega zvišanja znotrajočesnega tlaka po sočasni očesni uporabi dveh prostaglandinskih analogov. Zato uporaba dveh ali več prostaglandinov, prostaglandinskih analogov ali prostaglandinskih derivatov ni priporočljiva.

Kadar se lokalni zaviralci beta za oči uporabljajo sočasno s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amjodaronom), glikozidi *digitalis*, parasimpatomimetiki ali gvanetidinom obstaja možnost, da se učinki seštevajo, kar vodi v hipotenzijo in/ali bradikardijo.

Pri sočasni uporabi timolola z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin) so poročali o povečanih učinkih zaradi sistemskega zavrtja receptorjev beta (tj. upočasnen srčni utrip, depresija).

Kadar se zdravilo Fixalpost uporablja sočasno s peroralnimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, se lahko učinki na znotraj očesni tlak ali učinki zaradi sistemske zavore receptorjev beta ojačajo, zato sočasna uporaba dveh ali več lokalnih zaviralcev beta ni priporočljiva.

Občasno so pri sočasni očni uporabi zaviralcev beta in adrenalina poročali o pojavu midriaze.

Hipertenzivna reakcija po nenadni ukinitvi klonidina se pri sočasni uporabi zaviralcev beta lahko okrepi.

Zaviralci beta lahko okrepijo hipoglikemični učinek antidiabetičnih zdravil. Zaviralci beta lahko prekrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Latanoprost

Ni zadostnih podatkov o uporabi latanoprost pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Tveganje pri ljudeh ni znano.

Timolol

Ni zadostnih podatkov o uporabi timolola pri nosečnicah. Timolola se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če ni nujno potrebno. Za informacije, kako zmanjšati sistemske absorpcije, glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke raziskave niso pokazale škodljivih učinkov, kažejo pa na upočasnjeno rast ploda v maternici, kadar se zaviralci beta uporabijo peroralno. Poleg tega so pri novorojenčkih opazili znake in simptome blokade receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), kadar so bili zaviralci beta uporabljeni do poroda. Če se zdravilo Fixalpost uporablja do poroda, je treba novorojenčka skrbno spremljati prve dni življenja.

Posledično se zdravila Fixalpost ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Zaviralci beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa ob uporabi terapevtskih odmerkov kapljic za oči vsebnost v materinem mleku pričakovano ne bo dovolj visoka, da bi lahko povzročila klinične simptome blokade receptorjev beta pri dojenčku. Kako zmanjšati sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Latanoprost in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko. Zato zdravila Fixalpost ne smejo uporabljati doječe ženske.

Plodnost

V študijah na živalih ne latanoprost ne timolol nista imela vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tako kot velja za druge pripravke za oči, lahko tudi vkapljanje teh kapljic za oči povzroči prehodno zamegljenost vida. Dokler se vid ne povrne, naj bolniki ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri latanoprostu je večina neželenih učinkov vezana na očesni sistem. V podaljškju ključnih kliničnih raziskav referenčnega zdravila, ki vsebuje kombinacijo latanoprost in timolola s konzervansom, se je pri 16 – 20 % bolnikov pojavila povečana pigmentacija šarenice, ki je lahko trajna. V odprti 5-letni raziskavi varnosti latanoprost se je pri 33 % bolnikov pojavila pigmentacija šarenice (glejte poglavje 4.4). Drugi neželeni učinki na oči so običajno prehodni in se pojavijo neposredno ob samem vkapljanju zdravila. Pri timololu so najbolj resni neželeni učinki sistemskega značaja, vključno z bradikardijo, aritmijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, bronhospazmom in alergijskimi reakcijami.

Kot velja za druga zdravila, ki se jih uporabi lokalno v očeh, se timolol absorbira v sistemski krvni obtok. To lahko povzroči podobne neželene učinke, kot jih opazimo po sistemski uporabi zaviralcev beta. Pojavnost sistemskih neželenih učinkov po lokalni očesni uporabi je manjša kot pri sistemski uporabi. Neželeni učinki navedeni v nadaljevanju se nanašajo na celotno skupino zaviralcev beta po očesni uporabi.

Spodaj so naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah referenčnega zdravila s kombinacijo latanoprost in timolola, ki vsebuje konzervans.

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1: Neželeni učinki iz kliničnih raziskav

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Bolezni živčevja			glavobol
Očesne bolezni	hiperpigmentacija šarenice	bolečina v očesu, draženje očesa (vključno z zbadanjem, pekočim občutkom, srbenjem in občutkom tujka v očesu)	poškodbe roženice, konjunktivitis, blefaritis, rdeče oko, zamegljen vid, povečano solzenje
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, srbečica

Dodatno so poročali o neželenih učinkih specifičnih za posamezno učinkovino v zdravilu Fixalpost bodisi iz kliničnih preskušanj, preko spontanah poročil ali v literaturi.

Pri latanoprostu gre za sledeče neželene učinke:

Tabela 2: Neželeni učinki latanoprost

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcije in parazitske bolezni	herpetični keratitis
Bolezni živčevja	omotica
Očesne bolezni	spremembe trepalnic in dlačic (podaljšanje, zadebelitev, potemnitev in povečanje števila), točkasti keratitis, periorbitalni edem, iritis, uveitis, makularni edem vključno s cistoidnim makularnim edemom, suho oko, keratitis, edem roženice, razjeda roženice, trihiza, cista šarenice, fotofobija, periorbitalne spremembe in spremembe vek, ki se kažejo kot poglobitev vdolbine na očesni vek, edem veke, lokalizirana kožna reakcija na vekah, psevdopemfigoid očesne veznice, potemnitev kože na vekah
Srčne bolezni	angina pectoris; nestabilna angina pectoris; palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	astma; poslabšanje astme; težko dihanje
Bolezni prebavil	slabost; bruhanje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah, bolečine v sklepih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine v prsnem košu

Pri timololu gre za sledeče neželene učinke:

Tabela 3: Neželeni učinki timololijevega maleata (okularna uporaba)

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	sistemske alergijske reakcije vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, koprivnico, lokaliziranim ali generaliziranim izpuščajem, srbečica
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija
Psihiatrične motnje	izguba spomina, nespečnost, depresija, nočne more, halucinacije

Bolezni živčevja	možganska kap, možganska ishemija, omotica, poslabšanje znakov in simptomov miastenije gravis, parestezija, glavobol, omedlevica
Očesne bolezni	odstop žilnice po izvedeni trabekulektomiji (glejte poglavje 4.4), razjeda roženice, keratitis, dvojni vid, zmanjšana občutljivost roženice, znaki in simptomi draženja očesa (npr. pekoč občutek, zbadanje, srbenje, solzenje in rdečina), suho oko, povešanje veke, blefaritis, zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	zvonjenje v ušesih
Srčne bolezni	srčni zastoj, popuščanje srca, atrioventrikularni blok, kongestivno srčno popuščanje, bolečina v prsnem košu, aritmija, bradikardija, edem, palpitacije
Žilne bolezni	hladne dlani in stopala, hipotenzija, Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem (večinoma pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo), kašelj, težko dihanje
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, suha usta, spremembe okusa, dispepsija, slabost
Bolezni kože in podkožja	kožni izpuščaj, psoriaziformni izpuščaj, poslabšanje luskavice, izpadanje las
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah
Motnje reprodukcije in dojk	motnje v spolnosti, zmanjšan libido
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Fixalpost pri ljudeh ni na voljo.

Simptomi

Simptomi sistemskega prevelikega odmerjanja timolola so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem in srčni zastoj.

Pri prevelikem odmerjanju latanoprost razen draženja očesa in hiperemije veznice ni drugih znanih očesnih ali sistemskih neželenih učinkov.

Zdravljenje

Če se simptomi pojavijo, mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno.

Če bolnik pomotoma zaužije latanoprost, lahko koristijo naslednji podatki:

Raziskave kažejo, da se timolol z dializo ne odstranjuje dobro.

Spiranje želodca, če je potrebno.

Latanoprost se večinoma presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. Intravenska infuzija 3 mikrogramov/kg pri zdravih prostovoljcih ni povzročila simptomov. Odmerki od 5,5 do 10 mikrogramov/kg pa so povzročili slabost, bolečine v trebuhu, omotico, utrujenost, navale vročine in znojenje. Ti učinki so bili blagi do zmerni in so minili brez zdravljenja v 4 urah po koncu infuzije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, timolol, kombinacije, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Fixalpost vsebuje dve učinkovini: latanoprost in timolol. Ti dve učinkovini znižujeta znotraj očesni tlak preko različnih mehanizmov delovanja, kar vodi v dodatno znižanje znotraj očesnega tlaka v primerjavi z uporabo posamezne učinkovine same.

Učinkovina latanoprost, analog prostaglandina F_{2α}, je selektiven agonist prostanoidnega receptorja FP, ki povečuje otekanje prekatne vodke in tako znižuje očesni tlak.

Glavni mehanizem delovanja je povečan uveoskleralni odtok, čeprav so poročali tudi o povečani odtočni zmoglosti (zmanjšanju upora proti odtekanju). Latanoprost nima znatnega vpliva na nastajanje prekatne vodke, bariero krvni obtok-prekatna vodka ali očesni krvni

obtok. Dolgotrajno zdravljenje oči z latanoprostom pri opicah, pri katerih so izvedli ekstrakapsularno ekstrakcijo leče, ni vplivalo na ožilje mrežnice, kar so ugotovili s fluoresceinsko angiografijo. Po kratkotrajnem zdravljenju latanoprost ni povzročil uhajanja fluoresceina v zadnji očesni prekat pri ljudeh z umetno očesno lečo.

Timolol je neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta-1 in beta-2, ki nima bistvenega intrinzičnega simpatomimetičnega neposrednega zavornega učinka na srce ali na stabilizacijo membran. Timolol znižuje očesni tlak z zmanjševanjem nastajanja prekatne vodke v ciliarnem epiteliju.

Točen mehanizem delovanja še ni razjasnjen, vendar kaže, da gre verjetno za zaviranje povečane sinteze cikličnega AMP, ki jo povzroči stimulacija adrenergičnih receptorjev beta. Podatki kažejo, da timolol nima znatnega vpliva na prepustnost bariere krvni obtok-prekatna vodka za plazemske beljakovine. Po dolgotrajnem zdravljenju pri kuncih timolol ni imel vpliva na lokalno prekrvavitev v očesu.

Zdravilo Fixalpost so kapljice za oko, brez konzervansa, na voljo v večodmerni plastenki s črpalko za odmerjanje.

Farmakodinamični učinki

Klinični učinki

V raziskavah določanja odmerka referenčnega zdravila s kombinacijo latanoprost in timolola s konzervansom je bilo povprečno dnevno znižanje znotrajočesnega tlaka večje v primerjavi z uporabo latanoprost ali timolola samega enkrat dnevno.

V dveh dobro nadzorovanih dvojno slepih 6-mesečnih kliničnih raziskavah so primerjali učinek zniževanja znotrajočesnega tlaka referenčnega zdravila s kombinacijo latanoprost in timolola, ki vsebuje konzervans, z učinkom zdravljenja samo z latanoprostom in samo s timololom pri bolnikih z znotrajočesnim tlakom vsaj 25 mm Hg ali višjim. Po od 2- do 4-tedenskem uvajalnem obdobju s timololom (povprečno znižanje znotrajočesnega tlaka od vključitve je bilo 5 mm Hg) so ugotovili še dodatno znižanje v povprečnem dnevnem znotrajočesnem tlaku po 6 mesecih zdravljenja, in sicer za 3,1 pri kombiniranem referenčnem zdravilu latanoprost/timolol s konzervansom, za 2,0 pri latanoprostu samem in za 0,6 pri timololu samem (uporaba 2-krat dnevno). Učinek na znižanje znotrajočesnega tlaka pri kombiniranem referenčnem zdravilu latanoprost/timolol s konzervansom se je ohranil tudi v 6-mesečnem odprtem podaljšku omenjenih raziskav.

Obstoječi podatki kažejo, da je uporaba zvečer lahko bolj učinkovita pri zniževanju znotrajočesnega tlaka kot uporaba zjutraj. Vendar je pri priporočilih bolniku glede jutranje ali večerne uporabe potrebno upoštevati tudi bolnikov življenjski slog in ob katerem času bo za pacienta bolj prikladno za redno uporabo.

Opozoriti je potrebno, da rezultati raziskav kažejo, da je v primeru nezadostne učinkovitosti kombiniranega zdravila, lahko sočasna uporaba timolola dvakrat dnevno in latanoprost enkrat dnevno še vedno lahko učinkovita.

Kombinirano referenčno zdravilo latanoprost/timolol s konzervansom začne delovati v eni uri, največji učinek pa doseže v 6 do 8 urah. Po nekaj odmerkih zadosten učinek na znižanje znotrajočesnega tlaka traja do 24 ur po uporabi.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Fixalpost, ki ne vsebuje konzervansa, so preučevali v 3-mesečni randomizirani za raziskovalca slepi raziskavi v primerjavi z referenčnim zdravilom latanoprost/timolol 50 mikrogramov/5 mg na ml, ki vsebuje konzervans, pri 242 bolnikih z očesno hipertenzijo in

glavkomom z odprtim zakotjem, ki se potrjeno niso zadostno odzvali na samostojno zdravljenje z eno učinkovino. Pred začetkom raziskave so bili bolniki zdravljeni z referenčnim zdravilom ali generičnim zdravilom (fiksna kombinacija latanoprost/timolol 50 mikrogramov/5 mg na ml v obliki kapljic za oko s konzervansom) vsaj 2 meseca.

Glavna opazovana spremenljivka učinkovitosti je bila sprememba povprečnega znotraj očesnega tlaka v primerjavi z izhodiščem na dan 84. Na dan 84 je bila povprečna sprememba znotraj očesnega tlaka $-0,49$ mmHg pri zdravilu Fixalpost in je bila podobna referenčnemu zdravilu latanoprost/timolol 50 mikrogramov/5 mg na ml s konzervansom.

Slabše oko (mITT population)		Zdravilo Fixalpost	Referenčno zdravilo
Izhodišče (D0)	n povprečje \pm SD	124 $15,6 \pm 2,1$	112 $15,7 \pm 2,1$
D84	n povprečje \pm SD	122 $15,1 \pm 2,4$	110 $15,2 \pm 2,2$
Povprečna sprememba (D0 – D84)	n povprečje \pm SD [95% IZ]	122 $-0,49 \pm 1,80$ [-0,81 ; -0,17]	110 $-0,49 \pm 2,25$ [-0,92 ; -0,07]
Statistična analiza	Prilagojena povprečna sprememba \pm SN [95% IZ]	$0,01 \pm 0,25$ [-0,48; 0,50]	

IZ=interval zaupanja; N=število zdravljenih bolnikov v skupini; mITT=modificirana analiza z namenom zdravljenja; n=število bolnikov, kjer so podatki na voljo; SN=standardna napaka; SD=standardna deviacija

Ta 3-mesečna raziskava je pokazala, da ni dodatnih neželenih učinkov pri zdravilu Fixalpost razen tistih, ki so že dobro znani pri referenčnem zdravilu z latanoprostom in timolom, ki vsebuje konzervans. Zdravilo Fixalpost je bilo povezano z manj subjektivnimi simptomi po vkapljanju na dan 84 (draženje/pekoč občutek/zbadanje: 20,5 % vs. 41,8 % $p < 0,001$; srbenje: 4,9 % vs. 13,9 %, $p = 0,010$) kot tudi z manj subjektivnimi simptomi čez dan neodvisno od samega vkapljanja (draženje/pekoč občutek/zbadanje: 7,4 % vs. 12,7, $p = 0,094$; srbenje: 1,6 % vs. 13,6 %, $p < 0,001$) v primerjavi z referenčnim zdravilom.

Z občasno pogostnostjo so poročali o nekaj sistemskih neželenih učinkih, o katerih niso poročali v kliničnih raziskavah referenčnega zdravila s kombinacijo latanoprost in timolola, ki vsebuje konzervans, so pa dobro znani za timolol: spremembe okusa, aritmija in utrujenost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Latanoprost

Absorpcija

Latanoprost je izopropilni ester in je predzdravilo, ki postane biološko aktivno po hidrolizi z esterazami v roženici v kislino latanoprost. Predzdravilo se dobro absorbira skozi roženico in vse zdravilo, ki pride v prekatno vodko, se je že hidroliziralo med prehodom skozi roženico.

Porazdelitev

Raziskave pri ljudeh kažejo, da je največja koncentracija, tj. 15-30 mg/ml, v prekatni vodki dosežena 2 uri po lokalni uporabi latanoprost kot samostojnega zdravila. Po lokalni uporabi pri opicah se latanoprost v glavnem porazdeli v sprednjem prekatu, veznici in vekah. Plazemski očistek kisline latanoprost je 0,40 l/h/kg, njen volumen porazdelitve pa je majhen

0,16 l/kg, kar je odraz kratkega razpolovnega časa v plazmi, ki znaša 17 minut. Po lokalni uporabi v očesu je sistemska biološka uporabnost kisline latanoprost 45 %. 87 % kisline latanoprost se veže na plazemske beljakovine.

Presnova in izločanje

Presnove kisline latanoprost v očesu praktično ni. Glavnina presnove poteka v jetrih. Kot kažejo raziskave na živalih, glavni presnovki, tj. presnovki 1,2,-dinor in 1,2,3,4-tetranor izkazujejo zgolj malo ali nič biološke aktivnosti in se v glavnem izločajo preko seča.

Timolol

Absorpcija in porazdelitev

Največja koncentracija timolola v prekatni vodki je dosežena 1 uro po lokalni uporabi očesnih kapljic. Del odmerka se absorbira v sistemske krvni obtok, kjer je največja plazemska koncentracija 1 ng/ml dosežena 10 – 20 minut po vkapljanju 1 kapljice v vsako oko enkrat dnevno (300 mikrogramov/dan).

Presnova

Razpolovni čas timolola v plazmi je 6 ur. Timolol se obsežno presnavlja v jetrih.

Izločanje

Presnovki se izločajo s sečem skupaj z deležem nespremenjenega timolola.

Referenčno zdravilo s kombinacijo latanoprost in timolola s konzervansom

Medsebojno delovanje učinkovin zdravila

Farmakokinetičnih interakcij med latanoprostom in timololom niso opazili, čeprav so zaznali približno 2-kratno povečanje koncentracije kisline latanoprost v prekatni vodki 1 – 4 ure po uporabi referenčnega zdravila s kombinacijo latanoprost in timolola s konzervansom v primerjavi z latanoprostom kot samostojnim zdraviljem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesni in sistemske varnostni profil posameznih učinkovin je dobro poznan. Po lokalni uporabi fiksne kombinacije učinkovin ali sočasni uporabi raztopin s posamezno učinkovino pri kuncih niso opazili očesnih ali sistemskih neželenih učinkov.

Varnostna farmakologija, raziskave genotoksičnosti in kancerogenosti vsake posamezne učinkovine niso pokazale posebnega tveganja za ljudi. Latanoprost ni vplival na celjenje ran na roženici oči kunccev, timolol pa je upočasnil celjenje v očeh kunccev in opic, kadar so ga uporabili pogosteje kot enkrat dnevno.

V študijah na živalih niso ugotovili, da bi latanoprost vplival na plodnost samcev ali samic pri podganah, ravno tako niso ugotovili, da bi deloval taratogeno pri podganah in kuncih.

V študijah embriotoksičnosti pri podganah ob intravenskih odmerkih latanoprost do 250 mikrogramov/kg/dan niso ugotovili embriotoksičnih učinkov. Pri kuncih pa so odmerki latanoprost 5 mikrogramov/kg/dan (približno 100-kratni klinični odmerek) in višji povzročili embriofetalno toksičnost, za katero so bili značilni pogostejša pozna resorpcija, pogostejši splavi in zmanjšana teža plodov.

V študijah niso ugotovili, da bi timolol vplival na plodnost samcev ali samic pri podganah, ravno tako niso ugotovili, da bi deloval taratogeno pri miših, podganah in kuncih.

Očesna toksičnost

Po dajanju (okularna uporaba) kapljic za oko Fixalpost 2-krat dnevno 28 dni pri testiranih živalih niso opazili lokalnih ali sistemskih toksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogolglicerol hidroksistearat
sorbitol
makrogol
karbomer
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)
voda

6.2 Inkompatibilnosti

Raziskave inkompatibilnosti niso bile izvedene, zato se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju plastenke: 4 tedne za 2,5-ml plastenko in 3 mesece za 6-ml plastenko
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred prvim odprtjem: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Po prvem odprtju: Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerna plastenka (iz polietilena visoke gostote - HDPE) opremljena z odmerno črpalko s sistemom za lažje rokovanje *Easygrip* in zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo (HDPE).

Ena plastenka z 2,5 ml raztopine (najmanj 80 kapljic brez konzervansa – za 4-tedensko zdravljenje).

Ena plastenka s 6 ml raztopine (najmanj 190 kapljic brez konzervansa – za 3-mesečno zdravljenje).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02519/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 12. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 6. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 3. 2023