

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fixapost, 50 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu i tymololu maleinian w ilości odpowiadającej 5 mg tymololu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu i 0,15 mg tymololu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ml kropli do oczu, roztworu, zawiera 50 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu (uwodorniony olej rycynowy polioksylowany).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Lekko żółty i opalizujący roztwór, praktycznie bez widocznych cząstek stałych.

pH: 5,7 - 6,2

Osmolalność: 300-340 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fixapost jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. intraocular pressure, IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane leki β -adrenolityczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecaną dawką jest jedna kropla podawana raz na dobę do chorego oka (oczu).

W razie pominięcia jednej dawki leku leczenie należy kontynuować, stosując następną dawkę o zwykłej porze. Podana dawka nie powinna być większa niż jedna kropla do chorego oka (oczu) na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Fixapost u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu zmniejszenia możliwego wchłaniania ogólnoustrojowego zaleca się uciśnięcie przyśrodkowego kąta szpary powiekowej (ucisk punktowy) przez dwie minuty. Powinno to nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Przed zakropleniem produktu leczniczego należy zdjąć soczewki kontaktowe. Można je założyć ponownie po 15 minutach.

W przypadku stosowania więcej niż jednego miejscowego leku okulistycznego, produkty lecznicze powinny być podawane w odstępie co najmniej pięciu minut.

Należy poinstruować pacjentów, aby unikali dotykania końcówką butelki do powierzchni lub okolic oka.

Ten produkt leczniczy jest sterylnym roztworem, który nie zawiera środka konserwującego.

Należy poinstruować pacjentów, że w przypadku niewłaściwego postępowania roztwory do oczu mogą zostać zanieczyszczone bakteriami, które mogą spowodować zakażenie oczu. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia oczu, a nawet utraty wzroku.

Pacjentów należy następująco poinstruować:

Przed pierwszym użyciem:

- Należy sprawdzić, czy nakrętka zabezpieczająca jest nienaruszona. Następnie mocno odkręcić nakrętkę zabezpieczającą, aby otworzyć butelkę.
- Umyć dokładnie ręce i zdjąć nasadkę z końcówki butelki. Nacisnąć kilka razy butelkę skierowaną zakraplaczem do dołu, aby aktywować mechanizm pompujący, aż pojawi się pierwsza kropla. Procedura ta dotyczy tylko pierwszego użycia leku i nie jest konieczna przy kolejnych podaniach.

1. Przed każdym użyciem należy dokładnie umyć ręce i zdjąć nasadkę z końcówki butelki. Nie dotykać końcówki butelki palcami.

2. Umieścić kciuk na zakładce na górze butelki, a palec wskazujący na podstawie butelki. Następnie umieścić również środkowy palec na drugiej zakładce przy podstawie butelki. Trzymać butelkę do góry dnem.

3. W celu zastosowania, przechylić głowę lekko do tyłu i przytrzymać butelkę zakraplaczem skierowanym do dołu, pionowo nad okiem. Palcem wskazującym drugiej ręki pociągnąć dolną powiekę lekko w dół. Utworzona przestrzeń nazywa się dolnym załamkiem worka spojówkowego. Nie dotykać końcówką butelki do palców lub oczu.

Aby wpuścić kroplę do dolnego załamka worka spojówkowego chorego oka (oczu), należy **ścisnąć** butelkę **krótco i mocno**. Ze względu na automatyczne dozowanie, kropla jest uwalniana dokładnie przy każdym pompowaniu.

Jeśli kropla nie spada, należy delikatnie potrząsnąć butelką w celu usunięcia kropli pozostałej na końcówce. W takim przypadku należy powtórzyć krok 3.

4. Po zakropleniu ucisnąć wewnętrzny kącik oka w pobliżu nosa lub zamknąć powieki na dwie minuty, aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia działania miejscowego.

5. Natychmiast po użyciu nałożyć nakrętkę na końcówkę butelki.

4.3 Przeciwwskazania

Fixapost jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reaktywną chorobą dróg oddechowych, w tym z astmą oskrzelową lub astmą oskrzelową w wywiadzie, z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.
- Bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przez rozrusznik serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie ogólnoustrojowe

Tak jak inne stosowane miejscowo leki okulistyczne, Fixapost jest wchłaniany ogólnoustrojowo (do krwiobiegu). Ze względu na obecność tymololu, składnika o działaniu beta-adrenolitycznym, mogą wystąpić sercowo-naczyniowe, płucne i inne działania niepożądane tego samego typu jak po podaniu beta-adrenolityków drogą ogólną. Częstość ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym podaniu do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala, niewydolnością serca) i niedociśnieniem rozpoczęcie leczenia β -adrenolitykami należy poddać krytycznej ocenie i rozważyć zastosowanie leczenia z użyciem innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu krążenia należy obserwować, czy występują u nich oznaki pogorszenia stanu zdrowia oraz działania niepożądane.

Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, β -adrenolityki należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Po podaniu tymololu donoszono o występowaniu objawów ze strony serca oraz rzadko zgonów w wyniku niewydolności serca.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami i (lub) chorobami krążenia obwodowego (np. ciężkie formy choroby Raynauda lub zespołu Raynauda) powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Zaburzenia dróg oddechowych

U pacjentów z astmą po zastosowaniu niektórych leków β -adrenolitycznych zgłaszano występowanie objawów ze strony układu oddechowego, w tym zgonów w wyniku nagłego skurczu oskrzeli. Fixapost należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i jedynie w przypadku, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia i (lub) cukrzyca

β -adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub chorych z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Nadczynność tarczycy

β -adrenolityki mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

β -adrenolityki stosowane do oka mogą powodować suchość oczu. Pacjenci z zaburzeniami rogówki powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Inne β -adrenolityki

U pacjentów otrzymujących jednocześnie β -adrenolityki działające ogólnoustrojowo podczas stosowania tymololu może dojść do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów β -adrenergicznych. Należy uważnie obserwować takich pacjentów.

Nie zaleca się stosowania dwóch miejscowo działających leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie innych leków

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Inne analogi prostaglandyny

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch prostaglandyn, analogów prostaglandyny lub pochodnych prostaglandyn (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania β -adrenolityków pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergenów w wywiadzie mogą być bardziej wrażliwi (podatni) na powtórna ekspozycję na alergenów oraz mogą wykazywać brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwianie naczyńiówki

W wyniku stosowania leków zmniejszających ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwianie naczyńiówki po zabiegach filtracji.

Znieczulenie do operacji

β -adrenolityki podawane do oka mogą blokować działanie ogólnoustrojowe β -agonistów, takich jak np. adrenalina. Należy poinformować anestezjologa, jeśli pacjent otrzymuje tymolol.

Zmiany pigmentacji tęczówki

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka przez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Podobnie jak w przypadku kropli do oczu z latanoprostem, zwiększoną pigmentację tęczówki obserwowano (na podstawie zdjęć) u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych produktem referencyjnym ze środkiem konserwującym zawierającym połączenie latanoprostu z tymololem przez okres do jednego roku. Takie działanie obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko lub szaro-brązowych. Zmiana koloru oka spowodowana jest zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Zwykle brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, ale również cała tęczówka lub jej część może stać się bardziej brązowa. U pacjentów z jednorodnym, niebieskim, szarym, zielonym lub brązowym zabarwieniem oczu zmianę obserwowano rzadko podczas dwuletniego leczenia w ramach badań klinicznych z zastosowaniem latanoprostu.

Zmiana koloru tęczówki następuje powoli i może pozostawać niezauważona przez wiele miesięcy, a nawet lat. Nie wiąże się ona z wystąpieniem żadnych objawów lub zmian patologicznych. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki, ale zmiana jej zabarwienia może być trwała.

Leczenie nie wpływa na znamiona lub na plamki obecne wcześniej na tęczówce.

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w siateczce beleczkowania lub w innych miejscach komory przedniej oka. Pacjentów należy jednak regularnie badać i w zależności od stanu klinicznego przerwać leczenie w razie zwiększenia pigmentacji tęczówki.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia tęczówki oka. Leczenie jednego oka może spowodować trwałą heterochromię.

Zmiany w obrębie powiek i rzęs

W związku ze stosowaniem latanoprostu zgłaszano przypadki ciemnienia skóry powiek, które może być przemijające.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów meszkowych powieki leczonego oka; zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i ilości rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy wzrost rzęs. Zmiany te ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Jaskra

Nie ma udokumentowanego doświadczenia w stosowaniu latanoprostu w zapalnej, neowaskularnej lub przewlekłej jaskrze zamkniętego kąta, w jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakią oraz w jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie wpływa lub wpływa w niewielkim stopniu na źrenicę, ale brak jest udokumentowanego doświadczenia dotyczącego stosowania leku w ostrych napadach jaskry z zamkniętym kątem. Z tego względu do czasu uzyskania większej ilości danych zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Fixapost w tych stanach chorobowych.

Opryszczkowe zapalenie rogówki

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie oraz unikać jego stosowania u pacjentów z czynnym opryszczkowym zapaleniem rogówki i pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki związanym szczególnie ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Obrzęk płamki

W trakcie leczenia latanoprestem obserwowano obrzęk płamki, w tym również jego torbielowatą postać. Doniesienia te dotyczyły głównie pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka dla obrzęku płamki. U tych pacjentów produkt leczniczy Fixapost należy stosować ostrożnie.

Substancje pomocnicze

Fixapost zawiera hydroksystearynian makroglicylerolu (uwodorniony olej rycynowy polioksylogowany), który może powodować reakcje skórne. Obecnie nie są dostępne żadne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tego składnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji produktu Fixapost z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia śródgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Z tego względu nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

Możliwe jest nasilenie działania produktu leczniczego, prowadzące do niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii, jeśli roztwór kropli do oczu z beta-adrenolitykiem podawany jest jednocześnie z doustnymi antagonistami wapnia, beta-adrenolitykami, lekami przeciwaritmicznymi (w tym z amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami lub guanetydyną.

Podczas skojarzonego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) i tymololu opisywano nasilenie ogólnoustrojowych objawów zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. zwolnienie częstości akcji serca, depresja).

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe lub znane działanie związane z układową blokadą beta-adrenergiczną może być nasilony, jeśli Fixapost podawany jest pacjentom, którzy otrzymują już doustny lek beta-adrenolityczny, a stosowanie dwóch lub więcej leków beta-adrenolitycznych podawanych miejscowo nie jest zalecane.

Sporadycznie opisywano poszerzenie źrenic spowodowane jednoczesnym stosowaniem okulistycznych leków beta-adrenolitycznych i adrenaliny (epinefryny).

Zwiększenie ciśnienia tętniczego na skutek nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych.

Beta-adrenolityki mogą nasilić hipoglikemizujące działanie leków przeciwcukrzycowych. Mogą też maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Latanoprost

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Tymolol

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Tymololu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały, aby beta-adrenolityki podane doustnie powodowały wady rozwojowe, ale wskazują na ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego. Ponadto u noworodków matek, które przyjmowały beta-adrenolityki do czasu porodu, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (tj. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechowa i hipoglikemia). Jeśli produkt leczniczy Fixapost stosowany jest do czasu porodu, stan noworodka należy uważnie kontrolować w pierwszych dniach życia.

Z tego względu produktu Fixapost nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki przenikają do mleka kobiecego. Jednak jest mało prawdopodobne, aby tymolol w kroplach do oczu stosowany w dawkach leczniczych przenikał do mleka matki w ilościach wystarczających do wywołania u niemowlęcia klinicznych objawów blokady beta-adrenergicznej. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnoustrojowego – patrz punkt 4.2.

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego.

Z tego względu produktu leczniczego Fixapost nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono żadnego wpływu latanoprostu ani tymololu na płodność kobiet lub mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakroplenie leku może spowodować przemijające niewyraźne widzenie. Do czasu jego ustąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych latanoprostu wiąże się z narządem wzroku. Wyniki rozszerzonej fazy podstawowych badań produktu referencyjnego ze środkiem konserwującym, zawierającego połączenie latanoprostu i tymololu, wskazują, że u 16-20% pacjentów wystąpiła zwiększona pigmentacja tęczówki, która może być trwała. W trwającym 5 lat otwartym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania latanoprostu pigmentacja tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące wzroku są na ogół przemijające i występują po podaniu dawki leku. Najcięższe działania niepożądane tymololu mają charakter ogólnoustrojowy i obejmują bradykardię, zaburzenia rytmu serca, zastoinową niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, tymolol wchłaniany jest do krążenia ogólnego. Może to spowodować podobne działania niepożądane, jak te obserwowane przy stosowaniu ogólnie działających leków beta-adrenolitycznych. Częstość ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym jest jednak mniejsza niż po podaniu ogólnym. Wymienione działania niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej klasy okulistycznych beta-adrenolityków. Niżej wymieniono działania niepożądane związane z leczeniem, obserwowane w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem produktu referencyjnego ze środkiem konserwującym, zawierającego połączenie latanoprostu z tymololem.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja Układów i Narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy
Zaburzenia oka	Nasilenie pigmentacji tęczówki.	Ból oczu, podrażnienie oczu (w tym uczucie klucia, pieczenia, swędzenia i uczucie ciała obcego w oku)	Zaburzenia rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, przekrwienie oczu, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, świąd

Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu leczniczego Fixapost obserwowane w badaniach klinicznych, zgłaszane spontanicznie lub opisywane w literaturze:

Przy łatanoprostcie są to:

Tabela 2: Działania niepożądane – Latanoprost

Klasyfikacja Układów i Narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Zmiany w wyglądzie rzęs i włosów meszkowych powieki (wydłużenie, pogrubienie, pigmentacja i zwiększenie ilości), punkcikowate zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy; zapalenie tęczówki; zapalenie błony naczyniowej; obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki; suchota oka; zapalenie rogówki; obrzęk rogówki; erozja rogówki; nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs [czasami powodujący podrażnienie]; torbiel tęczówki; światłowstręt; zmiany okolic oczodołu i powieki prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej; obrzęk powieki; miejscowa reakcja skórna na powiekach; pseudopemorfigoid gałki ocznej; ciemnienie skóry powiek
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa; dławica piersiowa niestabilna; kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma oskrzelowa; nasilenie astmy, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej

Przy tymololu są to:

Tabela 3: Działania niepożądane - Tymololu maleinian (podanie doustne)

Klasyfikacja Układów i Narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Utrata pamięci, bezsenność, depresja, koszmary senne, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, zawroty głowy, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, parestezje, ból głowy, omdlenie
Zaburzenia oka	Odwarstwienie naczyniówki po chirurgicznym zabiegu filtracyjnym (patrz punkt 4.4), erozja rogówki, zapalenie rogówki, podwójne widzenie, zmniejszona wrażliwość rogówki, objawy podmiotowe i przedmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), suchość oczu, opadanie powiek, zapalenie powiek, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, arytmia, bradykardia, obrzęk, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Objaw chłodnych rąk i stop, niedociśnienie tętnicze, objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, wymioty, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna, wysypka łuszczycopodobna, zaostrzenie łuszczycy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia funkcji seksualnych, zmniejszone libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, uczucie zmęczenia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301 faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Fixapost u ludzi.

Objawy

Objawami ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca.

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie są znane inne oczne lub ogólnoustrojowe działania niepożądane związane z przedawkowaniem latanoprostu.

Leczenie

W razie wystąpienia objawów przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

W wypadku nieumyślnego spożycia przydatne mogą być następujące informacje:

Badania wykazały, że tymololu nie można łatwo usunąć z organizmu metodą dializy.

W razie konieczności płukanie żołądka.

Latanoprost podlega w dużym stopniu metabolizmowi w wątrobie w procesie pierwszego przejścia. Dożylna infuzja latanoprostu w dawce 3 mikrogramy/kg mc. nie powodowała u zdrowych ochotników żadnych objawów, ale dawki od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. wywoływały nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, uderzenia gorąca i pocenie się. Objawy te miały charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowały bez leczenia w ciągu 4 godzin po zakończeniu infuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki blokujące receptory β -adrenergiczne - tymolol, produkty złożone.

Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Fixapost zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymololu maleinian. Obie te substancje obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP w porównaniu do działania każdej substancji osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększanie przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto u ludzi obserwuje się pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkowania).

Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista, jak również na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe leczenie latanoprostem oczu u małą, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało ustalone w badaniu angiografii fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym β -adrenolitykiem działającym na receptory adrenergiczne β_1 oraz β_2 , nieposiadającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na czynność mięśnia sercowego lub działania stabilizującego błony. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszanie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym.

Dokładny mechanizm działania leku nie jest do końca jasny, ale prawdopodobnie jego działanie hamujące wytwarzanie cyklicznego AMP wywołane jest przez endogenną beta-adrenergiczną stymulację. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz

wodnista dla białek osocza. W badaniach na królikach długotrwałe leczenie tymololem nie miało wpływu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi.

Produkt leczniczy Fixapost jest roztworem kropli do oczu bez konserwantów, dostarczany w wielodawkowej butelce z pompką.

Działania farmakodynamiczne

Skutki kliniczne

W badaniach mających na celu ustalenie dawki produkt referencyjny ze środkiem konserwującym, zawierający połączenie latanoprostu z tymololem, powodował znacząco większe zmniejszenie średniego dziennego ciśnienia śródgałkowego niż latanoprost i tymolol podawane raz na dobę w monoterapii. W dwóch dobrze kontrolowanych, trwających 6 miesięcy badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą porównywano działanie zmniejszające ciśnienie śródgałkowe produktu referencyjnego ze środkiem konserwującym, zawierającego połączenie latanoprostu z tymololem, z monoterapią latanoprostem i tymololem u pacjentów z ciśnieniem śródgałkowym wynoszącym co najmniej 25 mmHg. Po trwającym 2-4 tygodnie początkowym leczeniu tymololem (średnie zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego od włączenia do badania: 5 mmHg), po 6 miesiącach leczenia produktem referencyjnym ze środkiem konserwującym, zawierającym połączenie latanoprostu z tymololem, samym latanoprostem oraz tymololem (dwa razy na dobę) obserwowano dodatkowe zmniejszenie wartości średniego dziennego ciśnienia śródgałkowego odpowiednio o 3,1; 2,0 i 0,6 mmHg. Działanie produktu złożonego zmniejszające ciśnienie śródgałkowe utrzymywało się podczas 6-miesięcznej, otwartej, rozszerzonej fazy tych badań.

Istniejące dane sugerują, że podanie leku wieczorem może skuteczniej zmniejszać ciśnienie śródgałkowe, niż podanie go rano. Jednak przy rozważaniu zaleceń dotyczących dawkowania porannego lub wieczornego należy wziąć pod uwagę styl życia pacjenta i prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń.

W razie niedostatecznej skuteczności produktu złożonego należy pamiętać, że, jak wskazują wyniki badań, nadal skuteczne może być podawanie tymololu dwa razy na dobę i latanoprostu raz na dobę.

Działanie produktu referencyjnego ze środkiem konserwującym, zawierającego połączenie latanoprostu z tymololem, rozpoczyna się w ciągu godziny od podania, a maksymalne działanie występuje w ciągu sześciu do ośmiu godzin. Wykazano, że po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia odpowiednie zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego uzyskuje się przed upływem 24 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Fixapost niezawierający konserwantów był oceniany w 3-miesięcznym, randomizowanym badaniu z maskowaniem badacza, w porównaniu z produktem referencyjnym zawierającym środek konserwujący oraz latanoprost/tymolol [w proporcji] 50 mikrogramów/5 mg na mililitr produktu referencyjnego, u 242 pacjentów z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą z otwartym kątem, u których potwierdzono niewystarczającą kontrolę objawów podczas monoterapii. Przed rozpoczęciem badania pacjenci byli leczeni i kontrolowani produktem referencyjnym lub lekami generycznymi (ustalone połączenie latanoprostu i tymololu w proporcji 50 mikrogramów/5 mg na mililitr kropli do oczu z konserwantem) przez co najmniej 2 miesiące.

Główną zmienną skuteczności była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w dniu 84.

W dniu 84 średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej IOP wynosiła -0,49 mmHg w przypadku leku Fixapost i była podobna do uzyskanej przy stosowaniu produktu referencyjnego z konserwantem i połączeniem latanoprostu i tymololu w proporcji 50 mikrogramów/5 mg na mililitr tego produktu.

Gorsze oko (populacja mITT)		Fixapost	Produkt referencyjny
Baseline (D0)	n Średnia ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1

D84	n Średnia ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Średnia zmiana (D0 – D84)	n Średnia ± SD [95% CI]	122 -0,49 ± 1,80 [-0,81 ; -0,17]	110 -0,49 ± 2,25 [-0,92 ; -0,07]
Analiza statystyczna	Skorygowana średnia różnica ± SE [95%CI]	0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50]	

CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów w grupie leczonej; mITT = populacja zmodyfikowana z wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. modified intent-to-treat; n = liczba pacjentów z danymi; SE = błąd standardowy; SD = odchylenie standardowe

To 3-miesięczne badanie wykazało, że nie wykryto żadnych działań niepożądanych dotyczących oczu związanych z wpływem produktu Fixapost, poza tymi, które są dobrze udokumentowane ze stosowania produktu referencyjnego z konserwantem i połączeniem latanoprostu z tymololem. Stosowanie produktu Fixapost było związane z mniejszą liczbą subiektywnych objawów po wkropleniu w dniu 84 (podrażnienie/pieczenie/kłucie: 20,5% w stosunku do 41,8%, $p < 0,001$, swędzenie: 4,9% w porównaniu do 13,9%, $p = 0,010$), a także subiektywnych objawów w ciągu dnia, niezależnie od zakropienia (podrażnienie/pieczenie/kłucie: 7,4% względem 12,7%, $p = 0,094$, świąd: 1,6% w stosunku do 13,6%, $p < 0,001$) w porównaniu z produktem referencyjnym.

Niezbyt często obserwowano kilka ogólnoustrojowych działań niepożądanych, znanych już dobrze ze stosowania tymololu, ale niewystępujących w badaniach klinicznych produktu referencyjnego zawierającego środek konserwujący i połączenie latanoprostu i tymololu (patrz punkt 4.8), tj.: zaburzenia smaku, arytmie i zmęczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Wchłanianie

Latanoprost jest estrem izopropylowym, nieaktywnym *per se* prolekiem, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego, zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, uzyskuje aktywność biologiczną. Ten prolek dobrze się wchłania poprzez rogówkę i cała jego ilość, która przechodzi dostaje się do cieczy wodnistej, jest hydrolizowana podczas przenikania przez rogówkę.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone u ludzi wskazują, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej, około 15-30 ng/ml, osiąga on po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu do oka u małp latanoprost dystrybuowany jest głównie do komory przedniej, spojówek i powiek.

Klirens osoczowy kwasowej postaci latanoprostu to 0,40 l/h/kg, a współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, co powoduje krótki okres półtrwania w osoczu – 17 minut. Po miejscowym podaniu do oka dostępność ogólnoustrojowa kwasowej postaci latanoprostu wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

Metabolizm i eliminacja

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm przebiega głównie w wątrobie. Główne metabolity, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, w badaniach na zwierzętach wykazują nieznaczną aktywność biologiczną lub nie mają jej wcale, i wydalone są przede wszystkim w moczu.

Tymolol

Wchłanianie i dystrybucja

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągnięte jest po upływie około 1 godziny od miejscowego podania kropli do oczu. Część dawki jest wchłaniana ogólnoustrojowo, a maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml uzyskuje się po 10-20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 mikrogramów/dobę).

Metabolizm

Okres półtrwania tymololu w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

Eliminacja

Metabolity wydalone są w moczu wraz z częścią niezmienionej postaci tymololu.

Produkt referencyjny ze środkiem konserwującym zawierający połączenie latanoprostu i tymololu

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między latanoprostem a tymololem, chociaż po upływie 1 do 4 godzin od podania produktu referencyjnego ze środkiem konserwującym, zawierającego połączenie latanoprostu z tymololem, stwierdzono około dwukrotne zwiększenie stężenia kwasu latanoprostowego w cieczy wodnistej, w porównaniu do monoterapii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Nie zaobserwowano żadnych ocznych lub ogólnoustrojowych niepożądanych działań u królików otrzymujących miejscowo lek złożony lub jednocześnie podawane roztwory latanoprostu i tymololu w kroplach do oczu. Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i działania rakotwórczego każdego ze składników leku nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi. Latanoprost nie wpływał na gojenie się ran rogówki u królików, natomiast tymolol hamował ten proces u królików i małp, jeśli podawany był częściej niż raz na dobę.

Nie stwierdzono wpływu latanoprostu na płodność samców lub samic szczura ani działania teratogenne u szczurów i królików. Nie wykazano toksycznego działania na zarodki u szczurów, którym podawano dożylnie latanoprost w dawkach do 250 mikrogramów/kg mc. na dobę. Jednak latanoprost wykazywał działanie toksyczne na zarodek i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem masy ciała płodów u królików przy dawkach dożylnych wynoszących 5 mikrogramów/kg mc./dobę (około 100-krotność dawki leczniczej) i większych. Tymolol nie wpływał na płodność samców i samic szczurów ani nie wykazywał działania teratogenne u myszy, szczurów i królików.

Toksyczne działanie na oczy

Podawanie do oka produktu Fixapost zwierzętom dwa razy dziennie przez 28 dni nie wykazało działania toksycznego na poziomie miejscowym ani układowym (ogólnoustrojowym).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makroglicerolu hydroksystearynian
Sorbitol
Makrogol 4000
Karbomer
Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie w butelce 2,5 ml; 3 miesiące w butelce 6 ml

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym otwarciem butelki: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Po pierwszym otwarciu butelki: warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wielodawkowa (HDPE) z pompką, umieszczona w systemie ułatwiającym dawkowanie (Easygrip), z nasadką zabezpieczającą (HDPE), w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

Butelka 2,5 ml (co najmniej 80 kropli bez środków konserwujących – na 4 tygodnie leczenia)

Butelka 6 ml (co najmniej 190 kropli bez środków konserwujących – na 3 miesiące leczenia)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26467

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-06-16

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-03-18