

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Fixalpost 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost i 5 mg timolola u obliku timololmaleata.

Jedna kap sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost i 0,15 mg timolola.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

1 ml kapi za oko, otopine sadrži 50 mg makrogolglicerolhidroksistearata (ricinusovo ulje, polioksil hidrogenirano).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku.

Blago žuta i opalescentna otopina, praktički bez čestica

pH: 5,7 - 6,2

Osmolalnost: 300-340 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Fixalpost je indiciran u odraslih (uključujući starije osobe) za sniženje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i okularnom hipertenzijom koji ne reagiraju zadovoljavajuće na lokalno primijenjene beta-blokatore ili analoge prostaglandina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli (uključujući i starije osobe)*

Preporučena terapija je jedna kap jedanput na dan u bolesno oko (oči).

Ako se propusti jedna doza, liječenje treba nastaviti sljedećom planiranom dozom. Doza ne smije biti veća od jedne kapi jedanput na dan, u bolesno oko (oči).

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Fixalposta u djece i adolescenata nije ustanovljena.

##### Način primjene

Za oko.

Kao i kod drugih kapi za oko, a u svrhu smanjenja moguće sustavne apsorpcije, preporuča se pritisak na suznu vrećicu u području medijalnog očnog kuta (okluzija suznih točkica) u trajanju od dvije minute. To se treba učiniti odmah nakon ukapavanja svake kapi.

Kontaktne leće treba ukloniti prije primjene kapi a može ih se ponovo staviti 15 minuta nakon ukapavanja lijeka.

Ako se koristi više od jednog lokalnog oftamološkog lijeka, lijekove treba primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

Jednodozni spremnik sadrži dovoljno otopine za liječenje oba oka.

Samo za jednokratnu uporabu.

Ovaj lijek je sterilna otopina koja ne sadrži konzervans. Otopina iz svakog pojedinog jednodoznog spremnika mora se koristiti odmah nakon otvaranja spremnika za liječenje jednog ili oba bolesna oka. Budući da se sterilnost ne može održavati nakon što je jednodozni spremnik otvoren, sav preostali sadržaj mora se baciti odmah nakon primjene.

*Bolesnike treba uputiti:*

- da vrhom kapaljke ne dodiruju oko ili kapke,
- da koriste otopinu odmah nakon prvog otvaranja jednodoznog spremnika i da bace jednodozni spremnik nakon uporabe,
- da čuvaju neotvorene jednodozne spremnike u vrećici.

### **4.3 Kontraindikacije**

Fixalpost je kontraindiciran u bolesnika:

- koji imaju reaktivnu bolest dišnih putova uključujući bronhalnu astmu, bronhalnu astmu u anamnezi, tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća.
- koji boluju od sinusne bradikardije, sindroma bolesnog sinusnog čvora, sino-atrijalnog bloka, atrioventrikularnog bloka drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom (*pacemakerom*), manifestnog zatajenja srca, kardiogenog šoka.
- s preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sistemske učinci

Poput drugih oftamoloških lijekova za lokalnu primjenu, Fixalpost se apsorbira sustavno. Zbog beta-adrenergičkog sastojka timolola, može doći do iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava kakve su uočene kod sistemske primjene beta-adrenergičkih blokatora. Učestalost sistemskih nuspojava je manja nakon lokalne oftamološke primjene, u odnosu na sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

#### Srčani poremećaji

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički procijeniti liječenje beta-blokatorima te razmotriti liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba nadzirati zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

Zbog negativnog učinka na vrijeme provodljivosti, beta-blokatori se samo uz oprez smiju davati bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Nakon primjene timolola zabilježene su srčane reakcije te rijetko smrt, povezana sa zatajenjem srca.

#### Krvožilni poremećaji

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s teškim smetnjama/poremećajima periferne cirkulacije (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma).

#### Poremećaji dišnog sustava

Nakon primjene nekih oftamoloških beta-blokatora, zabilježene su respiratorne reakcije, uključujući i smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom. Fixalpost treba koristiti uz oprez u bolesnika s blagom

ili umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) i samo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik.

#### Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatore treba primjenjivati uz oprez u bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s nestabilnim dijabetesom, s obzirom da beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

#### Hipertireoidizam

Beta-blokatori mogu također maskirati znakove hipertireoze.

#### Bolesti rožnice

Oftalmološki beta-blokatori mogu uzrokovati suhoću očiju. Potreban je oprez u liječenju bolesnika s bolestima rožnice.

#### Drugi beta-blokatori

Učinak na intraokularni tlak ili poznati sistemski učinci beta-blokatora mogu biti potencirani kada se timolol daje bolesnicima koji već dobivaju sistemske beta-blokatore. U ovih bolesnika odgovor se treba pažljivo promatrati.

#### Istodobno liječenje

Timolol može imati interakcije s drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

#### Drugi analozi prostaglandina

Ne preporuča se istodobna uporaba dvaju ili više prostaglandina, analoga ili derivata prostaglandina (vidjeti dio 4.5).

#### Anafilaktičke reakcije

Tijekom uzimanja beta-blokatora, bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili tešku anafilaktičku reakciju na niz alergena mogu jače reagirati kod ponovne izloženosti tim alergenima i ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje anafilaktičke reakcije.

#### Odvajanje žilnice

Zapaženo je odvajanje žilnice pri liječenju supresorima očne vodice (npr. timolola, acetazolamida) nakon postupaka filtracije.

#### Kirurška anestezija

Pripravci beta-blokatora za oftalmološku primjenu mogu blokirati učinke sustavnih beta-agonista, npr. adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

#### Promjene pigmentacije šarenice

Latanoprost može postupno promijeniti boju očiju povećavajući količinu smeđeg pigmenta u šarenici. Slično iskustvu s latanoprost kapima za oko, povećana količina smeđeg pigmenta u šarenici uočena je u 16 - 20% svih bolesnika (prema fotografijama) liječenih do godinu dana kombinacijom latanopropa i timolola koja sadrži konzervans. Ovaj se učinak uglavnom viđa u bolesnika s višebojnim šarenicama tj. zeleno-smeđim, žuto-smeđim, plavo/sivo-smeđim, a nastaje zbog povećanja količine melanina u stromalnim melanocitima šarenice. Tipično je da se smeđi pigment širi koncentrično od zjenice prema periferiji oboljelih očiju, pa cijela šarenica ili samo njezin dio može postati jače smeđe obojen. Klinička ispitivanja latanopropa tijekom dvogodišnjeg liječenja su pokazala da se takve promjene samo rijetko primjećuju u bolesnika s homogeno plavim, sivim, zelenim ili smeđim očima.

Promjena boje šarenice nastaje polako i može se razvijati neprimjetno tijekom više mjeseci ili godina i do sada nije povezivana niti s jednim simptomom ili patološkom promjenom.

Nakon prekida liječenja nije primijećen daljnji porast količine smeđeg pigmenta, ali već nastala promjena boje šarenice može ostati trajna.

Liječenje nije pokazalo nikakvo djelovanje na nevuse niti na pjegice u području šarenice.

Do sada nije primijećeno nakupljanje pigmenta u području trabekularne mreže, kao ni u drugim dijelovima prednje očne komore, ali se bolesnici moraju redovito podvrgavati pregledima i, ovisno o kliničkom stanju, ako se pojavi povećana pigmentacija šarenice, liječenje se može prekinuti.

Prije početka liječenja potrebno je upozoriti bolesnika na mogućnost promjene boje očiju. Liječenje samo jednog oka može uzrokovati trajnu heterokromiju.

#### Promjene na kapcima i trepavicama

Tamnjenje kože kapaka koje može biti reverzibilno, prijavljeno je vezano za primjenu latanoprost.

Latanoprost može postupno izazvati promjene na trepavicama i nježnim dlačicama područja oko liječenog oka; promjene uključuju povećanje duljine, debljine i pigmentacije trepavica, povećanje gustoće trepavica ili dlačica te krivi smjer rasta trepavica. Promjene trepavica su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka.

#### Glaukom

Nije poznato kako latanoprost djeluje kod upalnih, neovaskularnih glaukoma ili kroničnog glaukoma zatvorenog kuta, kod glaukoma otvorenog kuta u pseudofakičnih bolesnika ili kod pigmentarnog glaukoma. Latanoprost ima vrlo mali ili nikakav učinak na zjenicu, no nije poznato kako djeluje kod akutnog napada glaukoma zatvorenog kuta. Stoga se preporuča oprez pri uporabi Fixalposta kod ovih stanja dok se ne stekne više iskustva.

#### Herpesni keratitis

Latanoprost se mora koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom herpesnog keratitisa, a mora ga se izbjegavati u slučaju aktivnog herpes simpleks keratitisa i u bolesnika s anamnezom rekurentnog herpesnog keratitisa specifično povezanog s analogima prostaglandina.

#### Makularni edem

Tijekom liječenja latanoprostom zabilježena je pojava makularnog edema, uključujući cistoidni makularni edem. Takvi slučajevi su se uglavnom javili u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudofakijom s oštećenom stražnjom kapsulom leće ili u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima za makularni edem. Fixalpost treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

#### Pomoćne tvari

Fixalpost sadrži makrogolglicerolhidroksistearat (ricinusovo ulje, polioksil hidrogenirano) koji može uzrokovati reakcije kože. Nisu dostupni dugoročni sigurnosni podaci o ovoj pomoćnoj tvari.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija Fixalposta s drugim lijekovima.

Prijavljeni su slučajevi paradoksalnog porasta intraokularnog tlaka nakon istodobne lokalne primjene dva analoga prostaglandina. Zbog toga se ne preporuča upotreba dva ili više prostaglandina, analoga ili derivata prostaglandina.

Potencijalni aditivni učinak s posljedicom hipotenzije, i/ili izražene bradikardije može nastupiti kada se otopine beta-blokatora za oko daju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, beta-blokatorima, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima te gvanitidinom.

Zabilježeni su pojačani sistemski učinci beta-blokade (npr. smanjena srčana frekvencija, depresija) tijekom istodobne primjene CYP2D6 inhibitora (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Učinak na intraokularni tlak ili poznata sustavna djelovanja beta-blokatora mogu biti potencirani kada se Fixalpost daje bolesnicima koji već dobivaju oralne beta-adrenergičke blokatore, a primjena dva ili više lokalnih beta-adrenergičkih blokatora se ne preporuča.

Povremeno je zabilježena midrijaza nastala nakon istovremene primjene oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

Hipertenzivna reakcija na iznenadno prekidanje uzimanja klonidina može se pojačati pri uzimanju beta-blokatora.

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetičkih lijekova. Beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

###### *Latanoprost*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni latanoprosta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

###### *Timolol*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako to nije prijeko potrebno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja u kojima su se uzimali peroralni beta-blokatori nisu otkrila malformacijske učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zastoja u rastu. Nadalje, u novorođenčadi su opaženi znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress i hipoglikemija) kada su beta-blokatori primjenjivani do poroda. Ako se Fixalpost primjenjuje do poroda, novorođenčad se mora pažljivo pratiti prvih nekoliko dana života.

Sukladno tome, Fixalpost se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko u majčinom mlijeku najvjerojatnije neće biti prisutna dovoljna količina lijeka da bi izazvao kliničke simptome beta blokade u dojenčadi. Za smanjivanje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu se izlučivati u majčino mlijeko.

Fixalpost se stoga ne smije davati dojiljama.

##### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije utvrđen učinak latanoprosta i timolola na plodnost mužjaka i ženki.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Fixalpost ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ukapavanje kapi za oči može izazvati prolaznu zamućenost vida. Do nestanka tih simptoma, bolesnici ne smiju voziti ili upravljati strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Većina nuspojava vezanih uz primjenu latanoprostu odnosi se na poremećaje oćnog sustava. Prema podacima iz proširene faze pivotalnog ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži kombinaciju latanoprostu i timolola s konzervansom, u 16-20% bolesnika je došlo do pojaćanja pigmentacije šarenice, koje može biti trajno. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju sigurnosti latanoprostu, 33% ispitanika razvilo je pigmentaciju šarenice (vidjeti dio 4.4). Drugi poremećaji oka uglavnom su prolazne prirode i javljaju se nakon primjene doze lijeka. Najozbiljnije nuspojave vezane uz timolol su sistemske prirode, uključujući bradikardiju, aritmiju, kongestivno zatajenje srca, bronhospazam i alergijske reakcije.

Kao i drugi lokalno primijenjeni lijekovi za oko, timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može izazvati slične nuspojave kao i kod primjene sistemskih beta-blokatora. Mogućnost pojave sistemskih nuspojave nakon lokalne primjene u oko manja je u odnosu na sistemsku primjenu. Navedene nuspojave uključuju reakcije opažene unutar skupine s oftalmološkim beta-blokatorima. Ispod su navedene nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja referentnog lijeka s kombinacijom latanoprostu i timolola, koji sadrži konzervans.

Nuspojave su svrstane po učestalosti kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), te nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja**

Organski sustav	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Poremećaji živčanog sustava			glavobolja
Poremećaji oka	povećana pigmentacija šarenice	bol u oku, iritacija oka (uključujući boćkanje, pećenje, svrbež, osjećaj stranog tijela)	bolesti roćnice, konjunktivitis, blefaritis, hiperemija oka, zamagljen vid, pojaćano sućenje
Poremećaji koće i potkoćnog tkiva			osip, svrbež

Sljedeće navedene nuspojave zabilježene su kod primjene pojedinaćnih komponenata Fixalpostu tijekom kliničkih ispitivanja, spontano prijavljene ili su zabilježene u literaturi.

Za latanoprost to su:

**Tablica 2: nuspojave latanoprostu**

Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	herpesni keratitis
Poremećaji živčanog sustava	omaglica
Poremećaji oka	promjene trepavica i velus dlačica (povećana dućina, debljina, pigmentacija i broj trepavica); toćkasti keratitis; periorbitalni edem; iritis; uveitis; makularni edem uključujući cistoidni makularni

	edem; suhoća oka; keratitis; edem rožnice; erozija rožnice; trihijaza; cista na šarenici; fotofobija; periorbitalne promjene i promjene kapaka koje dovode do produbljivanja nabora kapaka; edem kapaka; lokalizirana reakcija kože kapaka; konjunktivalni pseudopemfigoid; tamnjenje palpebralne kože kapaka
Srčani poremećaji	angina; nestabilna angina; palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	astma; pogoršanje postojeće astme; dispneja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina; povraćanje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija; artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu

Za timolol to su:

**Tablica 3: nuspojave timololmaleata (primjena u oko)**

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
Poremećaji imunološkog sustava	sistemske alergijske reakcije uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, urtikarija, lokalizirani i generalizirani osip, pruritus
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija
Psijatrijski poremećaji	gubitak pamćenja, insomnija, depresija, noćne more, halucinacija
Poremećaji živčanog sustava	cerebrovaskularni inzult, cerebralna ishemija, omaglica, pogoršanje znakova i simptoma miastenije gravis, parestezija, glavobolja, sinkopa
Poremećaji oka	odvajanje žilnice nakon operativnog zahvata filtracije (vidjeti dio 4.4), erozija rožnice, keratitis, dvoslike, smanjenje osjetljivosti rožnice, znakovi i simptomi okularne iritacije (npr. pečenje, peckanje, svrbež, suženje i

	crvenilo), suho oko, ptoza, blefaritis, zamagljeni vid
Poremećaji uha i labirinta	tinitus
Srčani poremećaji	srčani arest, zatajenje srca, atrioventrikularni blok, kongestivno zatajenje srca, bol u prsištu, aritmija, bradikardija, edem, palpitacije
Krvožilni poremećaji	hladne ruke i noge, hipotenzija, Raynaudov fenomen
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	bronhospazam (pretežno u bolesnika s ranije postojećom bronhospastičkom bolesti), kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, povraćanje, dijareja, suha usta, disgeuzija, dispepsija, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožni osip, psorijaziformni osip, pogoršanje psorijaze, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaj seksualne funkcije, smanjen libido
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoje podaci o predoziranju ljudi Fixalpostom.

#### Simptomi

Simptomi sistemskog predoziranja timololom su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i srčani zastoj.

Osim iritacije očiju i konjunktivalne hiperemije, nisu poznate druge očne ili sistemske nuspojave ukoliko dođe do predoziranja latanoprostom.

#### Liječenje

Ako dođe do simptoma predoziranja, liječenje mora biti simptomatsko i suportivno.

Ako se slučajno uzme peroralno, sljedeće informacije mogu biti korisne:

Ispitivanja su pokazala da se timolol ne dijalizira lako. Ispiranje želuca ukoliko je potrebno.

Latanoprost se ekstenzivno metabolizira u prvom prolazu kroz jetru. Intravenska infuzija 3 mikrograma/kg u zdravih dobrovoljaca nije izazvala simptome, ali doza od 5,5 - 10 mikrograma/kg izazvala je mučninu, bol u abdomenu, omaglicu, umor, navale vrućine i znojenje. Ovi su događaji bili blagi do umjereno teški i povukli su se bez liječenja 4 sata nakon završetka infuzije.



## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmološki beta-blokatori-timolol, kombinacije  
ATK oznaka: S01ED51

#### Mehanizam djelovanja

Fixalpost se sastoji od dvije komponente: latanoprost i timololmaleata. Te dvije komponente smanjuju povišeni intraokularni tlak (IOT) različitim mehanizmima djelovanja, a kombinirani učinak doprinosi daljnjem sniženju IOT u usporedbi s bilo kojim sastojkom kad se koristi samostalno.

Latanoprost, analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , je selektivni agonist FP receptora prostanoida koji smanjuje IOT povećanjem istjecanja očne tekućine. Glavni mehanizam djelovanja je povećano uveoskleralno otjecanje. Dodatno, u ljudi je primijećeno olakšano otjecanje (smanjenje otpora trabekularnom istjecanju). Latanoprost nema značajan učinak na stvaranje očne vodice, barijeru između krvi i očne vodice ili na intraokularni krvotok. Kronično liječenje oka latanoprostom u majmuna koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnom vađenju leća nije utjecalo na retinalne krvne žile, što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom. Latanoprost tijekom kratkotrajnog liječenja nije uzrokovao propuštanje fluoresceina u stražnji segment oka u bolesnika s pseudofakijom.

Timolol je beta-1 i beta-2 (neselektivni) blokator adrenergičnih receptora koji nema značajna intrinzička simpatomimetička djelovanja, izravno ne deprimira miokard niti ima stabilizirajući utjecaj na membrane. Timolol snižava IOT smanjivanjem stvaranja vodice u cilijarnom epitelu.

Točan mehanizam djelovanja nije jasno definiran, ali je vjerojatna inhibicija povećane sinteze cikličkog AMP-a izazvana endognom beta-adrenergičkom stimulacijom. Nije utvrđeno da timolol značajno djeluje na propusnost barijere između krvi i očne vodice za plazmatske proteine. U kunića, timolol nije pokazao učinak na regionalni očni krvotok nakon kroničnog liječenja.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Klinički učinci*

U ispitivanjima za određivanje doza kombinacija referentnog lijeka latanoprost/timolola s konzervansom je izazvala značajno veće smanjenje srednje vrijednosti dnevnog IOT u odnosu na latanoprost i timolol primjenjivanih jedanput na dan u monoterapiji. U dva dobro kontrolirana, dvostruko maskirana šestomjesečna klinička ispitivanja učinak referentnog lijeka latanoprost/timolol s konzervansom na smanjenje IOT uspoređivan je s monoterapijom s latanoprostom i timololom u bolesnika s IOT od najmanje 25 mm Hg ili većim. Nakon 2-4 tjedna pripremnog razdoblja liječenja timololom (srednja vrijednost smanjenja IOT od vremena uključivanja je bilo 5 mm Hg), uočeno je dodatno smanjenje srednje dnevne vrijednosti IOT nakon 6 mjeseci i to za 3,1 kod referentnog lijeka u kombinaciji latanoprost/timolol s konzervansom, za 2,0 kod samog latanoprosta i za 0,6 kod samog timolola (uporaba dvaput dnevno). Učinak kombinacije latanoprost/timolol s konzervansom na sniženje IOT se održalo u 6 mjeseci otvorenog nastavka ovih ispitivanja.

Postojeći podaci ukazuju da doziranje navečer može biti učinkovitije za snižavanje IOT od jutarnjeg doziranja. Međutim, kad se razmatra preporučivanje za jutarnje ili večernje doziranje, treba uzeti u obzir način života bolesnika i očekivanu suradljivost.

Treba imati na umu da u slučaju nedovoljne djelotvornosti fiksne kombinacije, rezultati ispitivanja ukazuju da ne-fiksno korištenje timolola dva puta dnevno i latanoprosta jednom dnevno još uvijek može biti djelotvorno.

Početak djelovanja referentnog lijeka u kombinaciji latanoprost/timolol s konzervansom započinje unutar jednog sata, a maksimalni se učinak događa unutar šest do osam sati. Pokazalo se da je odgovarajući učinak na sniženje IOT prisutan do 24 sata nakon doziranja nakon višestrukih liječenja.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Fixalpost koji ne sadrži konzervans, procijenjen je u 3-mjesečnom randomiziranom maskiranom ispitivanju u usporedbi s referentnim lijekom latanoprost/timololom 50 mikrograma/5 mg koji sadrži konzervans u 242 bolesnika s okularnom hipertenzijom ili glaukomom otvorenog kuta, koji nisu odgovarajuće reagirali na monoterapiju. Prije početka ispitivanja bolesnici su liječeni i kontrolirani referentnim lijekom ili generičkim lijekovima (fiksna kombinacija latanoprost/timolol 50 mikrograma/5 mg po ml kapi za oči s konzervansom) najmanje 2 mjeseca.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je promjena intraokularnog tlaka (IOT) od početne vrijednosti u srednju vrijednost na dan 84.

Na dan 84, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti IOT bila je -0,49 mmHg s Fixalpostom, i bila je slična onoj s referentnim lijekom latanoprost/timolol 50 mikrograma/5 mg po ml s konzervansom.

<b>Loše oko (mITT populacija)</b>		<b>Fixalpost</b>	<b>Referentni lijek</b>
Početna vrijednost (D0)	n srednja vrijednost ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
D84	n srednja vrijednost ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Prosječna promjena (D0 – D84)	n srednja vrijednost ± SD [95% CI]	122 <b>-0,49 ± 1,80</b> [-0,81 ; -0,17]	110 <b>-0,49 ± 2,25</b> [-0,92 ; -0,07]
Statistička analiza	prilagođena srednja promjena ± SE [95% CI]	<b>0,01 ± 0,25</b> <b>[-0,48 ; 0,50]</b>	

CI=interval pouzdanosti; N-broj bolesnika u liječenoj skupini; mITT= modificirana analiza u svrhu liječenja; n=broj bolesnika s dostupnim podacima; SE=standardna greška; SD=standardna devijacija

Ovo 3-mjesečno ispitivanje pokazalo je da za Fixalpost nisu bile zabilježene dodatne nuspojave osim onih koji su već dobro poznate s referentnim lijekom latanoprost/timolol koji sadrži konzervans.

Fixalpost je bio povezan s manje subjektivnih simptoma nakon primjene na dan 84 (iritacija/pečenje/bockanje: 20,5% vs 41,8%,  $p < 0,001$ , svrbež: 4,9% vs 13,9%,  $p = 0,010$ ), kao i subjektivnih simptoma tijekom dana neovisno o primjeni (iritacija/pečenje/bockanje: 7,4% vs 12,7%,  $p = 0,094$ , svrbež: 1,6% vs 13,6%,  $p < 0,001$ ) u usporedbi s referentnim lijekom.

Zabilježeno je nekoliko sistemskih nuspojava, koje su već dobro poznate za timolol, ali nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima referentnog lijeka u kombinaciji latanoprost/timolol, koji sadrži konzervans (vidjeti dio 4.8), opažene su u manje čestoj učestalosti: poremećaj okusa, aritmija i umor.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Latanoprost

#### *Apsorpcija*

Latanoprost je izopropil ester predlijek koji nije aktivan sam po sebi, ali nakon hidrolize esterazom u rožnici u kiselinu latanoprostu, postaje biološki aktivan. Predlijek se dobro apsorbira kroz rožnicu i sav lijek koji uđe u očnu vodicu hidrolizira se za vrijeme prolaska kroz rožnicu.

#### *Distribucija*

Klinička ispitivanja na ljudima su pokazala da se najveća koncentracija u očnoj vodici, približno 15 - 30 ng/ml, postiže dva sata nakon lokalne primjene samog latanoprostu. Nakon lokalne primjene na majmunima, latanoprost se raspodjeljuje prvenstveno u prednji segment oka, u spojnice i u očne kapke.

Kiselina latanoprostu ima plazmatski klirens od 0,40 l/h/kg i mali volumen distribucije, 0,16 l/kg, što

ima za posljedicu brzi poluvrijeme života u plazmi, i iznosi 17 minuta. Nakon lokalne primjene u oko sistemska bioraspodijeljenost kiseline latanoprost je 45%. Kiselina latanoprost pokazuje vezanje na proteine plazme od 87%.

#### *Biotransformacija i eliminacija*

Praktički nema metabolizma kiseline latanoprost u oku. Glavina metabolizma odvija se u jetri. U ispitivanju na životinjama uočeno je da glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor metaboliti, imaju nikakvu ili vrlo slabu biološku aktivnost i izlučuju se prvenstveno u urin.

#### Timolol

##### *Apsorpcija i distribucija*

Maksimalna koncentracija timolola u očnoj vodici se postiže za oko 1 sat nakon lokalne primjene kapi za oči. Dio doze se apsorbira sistemski, a maksimalna plazmatska koncentracija od 1 ng/ml se postiže 10-20 minuta nakon lokalne primjene jedne kapi za oko, u svako oko, jednom dnevno (300 µg/dnevno).

##### *Biotransformacija*

Poluvrijeme života timolola u plazmi je oko 6 sati. Timolol se ekstenzivno metabolizira u jetri.

##### *Eliminacija*

Metaboliti se izlučuju u urin zajedno sa nešto nepromijenjenog timolola.

#### Referentni lijek s kombinacijom latanoprost i timolola s konzervansom

##### *Farmakokinetički/farmakodinamički odnos*

Nisu uočene farmakokinetičke interakcije između latanoprost i timolola, iako su se javile približno dvostruke koncentracije kiseline latanoprost u očnoj vodici 1-4 sata nakon primjene referentnog lijeka u kombinaciji latanoprost/timolol s konzervansom u odnosu na monoterapiju latanoprostom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Okularni i sistemski sigurnosni profil pojedinih komponenti je dobro poznat. Nisu uočena okularna ili sistemska neželjena djelovanja na kunićima koji su liječeni lokalno s fiksnom kombinacijom ili s istovremeno davanjem oftalmičkim otopinama latanoprost i timolola. Ispitivanja farmakološke neškodljivosti, genotoksičnosti i karcinogenosti sa svakom komponentom nisu pokazala posebne opasnosti za ljude. Latanoprost nije utjecao na zacjeljivanje rane na rožnici oka kunića, dok je timolol inhibirao proces i na oku kunića i majmuna kad je davan češće od jednom dnevno.

Nisu pronađeni nikakvi učinci latanoprost na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na štakorima te je utvrđeno da nema teratogenog potencijala kod štakora i zečeva. Embriotoksičnost u štakora nije primijećena pri intravenskim dozama višim od 250 mikrograma/kg/dan. Međutim latanoprost u dozama od 5 mikrograma/kg/dan (približno 100 puta većim od onih u kliničkoj primjeni) i većim, izaziva embriofetalnu toksičnost koju karakterizira povećana incidencija kasne resorpcije i abortusa te smanjenje težine fetusa. Timolol nije pokazao djelovanje na mušku ili žensku plodnost u štakora, niti je primijećen teratogeni potencijal kod miševa, štakora i kunića.

##### *Okularna toksičnost*

Okularna primjena Fixalposta životinjama 2 puta dnevno 28 dana nije pokazala lokalne ili sistemske toksične učinke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

makrogolglicerolhidroksistearat  
sorbitol  
makrogol  
karbomer  
dinatrijev edetat  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon otvaranja vrećice: jednodozne spremnike upotrijebiti unutar jednog mjeseca.

Nakon otvaranja jednodoznog spremnika: lijek treba upotrijebiti odmah i jednodozni spremnik nakon uporabe baciti.

Neiskorištene jednodozne spremnike treba čuvati u vrećici radi zaštite od svjetlosti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati jednodozne spremnike u vrećici radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

5 jednodoznih spremnika (LDPE) sadrži 0,2 ml kapi za oko, otopine pakirane u vrećicu (polietilen/alumij/poliester).

Veličine pakiranja: 30 (6x5) ili 90 (18x5) jednodoznih spremnika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-563675447

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

13. lipnja 2018./ 28. travnja 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28. travnja 2023.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)