

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Fixalpost<sup>®</sup>, 5 mg/mL + 50 mikrograma/mL, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru  
INN: timolol, latanoprost

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži: 5 mg timolola (u obliku timolol-maleata) i 50 mikrograma latanopropa.

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 1 mL rastvora sadrži 50 mg makroglicerolhidroksistearata (polioksil hidrogenizovano ricinusovo ulje).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru.  
Žučkast, opalescentni rastvor, praktično bez čestica.  
pH vrednost: 5,7 – 6,2.  
Osmolalnost: 300 – 340 mosmol/kg

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Fixalpost je indikovano za primenu kod odraslih (uključujući i starije pacijente) za smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i povišenim intraokularnim pritiskom, kod kojih lokalnom primenom beta-blokatora ili analoga prostaglandina nije postignut dovoljan terapijski odgovor.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

*Odrasli (uključujući i starije pacijente)*

Preporučuje se ukapavanje jedne kapi u obolelo oko (oči), jednom dnevno.

Ako se propusti jedna doza, lečenje treba nastaviti sledećom dozom, kao što je planirano. Dnevna doza ne treba da bude veća od jedne kapi u obolelo oko (oči).

*Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene leka Fixalpost kod dece i adolescenata nisu ustanovljeni.

##### Način primene

Okularna upotreba.

Kao i kod ostalih kapi za oči, a u cilju smanjenja sistemske resorpcije, preporučuje se pritiskanje suzne kesice kod unutrašnjeg oćnog ugla (punktualna okluzija) u trajanju od dva minuta. Ovaj postupak je potrebno primeniti neposredno nakon primene svake kapi.

Pre primene leka moraju se skinuti kontaktna soćiva i mogu se ponovo staviti 15 minuta nakon primene. Ukoliko se u terapiji koristi više od jednog oftalmološkog leka za lokalnu primenu, treba ih primenjivati razmaku od najmanje pet minuta.

Jednodozni kontejner sadrži dovoljnu količinu rastvora za terapiju oba oka.  
Samo za jednokratnu upotrebu.

Ovaj lek je sterilan rastvor koji ne sadrži konzervanse. Rastvor iz jednog jednodoznog kontejnera je potrebno primeniti u obolelo oko neposredno nakon otvaranja. Uzevši u obzir da sterilnost rastvora ne može da se održi nakon otvaranja jednodoznog kontejnera, sav preostali sadržaj mora da se odbaci odmah nakon upotrebe.

*Pacijentima je potrebno skrenuti pažnju na sledeće:*

- da ne dodiruju oko ili kapak kapaljkom
- da rastvor iz jednog jednodoznog kontejnera primene neposredno nakon prvog otvaranja i da taj jednodozni kontejner odbace odmah nakon upotrebe.
- da neotvorene jednodozne kontejnere čuvaju u vrećici

### **4.3. Kontraindikacije**

Fixalpost je kontraindikovan kod pacijenata sa:

- reaktivnom formom plućnih bolesti, uključujući bronhijalnu astmu, podatke o astmi ili teškoj hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća u ličnoj anamnezi;
- sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusa, sinoatrijalnim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog ili trećeg stepena koji nije kontrolisan pejsmejkerom, manifestnom srčanom insuficijencijom ili kardiogenim šokom.
- preosetljivošću na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sistemska dejstva

Fixalpost, kao i drugi oftalmološki lekovi za lokalnu primenu, može da se resorbuje u sistemska cirkulaciju. Zbog beta-adrenergičke komponente leka, timolola, može doći do ispoljavanja istih kardiovaskularnih ili respiratornih neželjenih reakcija kao i kod beta-blokatora za sistemska primenu. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon lokalne primene je niža nego nakon sistemske primene. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

#### Kardiološki poremećaji

Kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima (npr. bolest koronarnih arterija, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i hipotenzijom, potrebno je kritički proceniti potrebu za započinjanjem terapije beta-blokatorom i razmotriti primenu leka iz druge terapijske grupe. Stanje pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima treba pratiti da bi se uočili eventualni znaci pogoršanja ovih bolesti, kao i moguće neželjene reakcije.

Zbog negativnog uticaja na vreme sprovođenja, beta-blokatore treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata koji imaju srčani blok prvog stepena.

Nakon primene timolola zabeležene su kardiološke reakcije, kao i retki smrtni slučajevi koji su bili u vezi sa srčanom insuficijencijom.

#### Vaskularni poremećaji

Pacijente sa teškim poremećajima/oboljenjima periferne cirkulacije (teški oblici *Raynaud*-ove bolesti ili *Raynaud*-ovog sindroma) treba lečiti sa oprezom.

#### Respiratorni poremećaji

Nakon oftalmološke primene nekih beta-blokatora prijavljene su respiratorne reakcije, uključujući i smrtnu slučajevu usled bronhospazma kod pacijenata sa astmom. Kod pacijenata sa blagim i umerenim oblikom hronične opstruktivne bolesti pluća, Fixalpost treba primenjivati sa oprezom i samo u slučaju da očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.

#### Hipoglikemija/dijabetes

Kod pacijenata sa spontanom hipoglikemijom ili nestabilnom formom dijabetesa, beta-blokatore treba oprezno primenjivati, jer mogu prikriti znake i simptome akutne hipoglikemije.

#### Hipertireoidizam

Beta-blokatori takođe mogu maskirati znake hipertireoidizma.

#### Oboljenja rožnjače

Oftalmološka primena beta-blokatora može izazvati suvoću oka. Pacijente sa oboljenjima rožnjače treba lečiti sa oprezom.

### Istovremena primena drugih beta-blokatora

Primena timolola kod pacijenata koji već primaju sistemske beta-blokatore može potencirati njegova dejstva na intraokularni pritisak ili pojačati poznata sistemska dejstva beta-blokatora. Odgovor ovih pacijenata na terapiju treba pažljivo pratiti.

### Istovremena primena drugih lekova

Upotreba timolola može da dovede do interakcije sa drugim istovremeno uzetim lekovima (videti odeljak 4.5).

### Drugi analozi prostaglandina

Ne preporučuje se istovremena upotreba dva ili više prostaglandina, analoga ili derivata prostaglandina (videti odeljak 4.5)

### Anafilaktičke reakcije

Pacijenti sa atopijom ili teškim anafilaktičkim reakcijama na različite alergene u anamnezi, koji uzimaju beta-blokatore, mogu biti osetljiviji pri ponovljenom izlaganju alergenima i kod njih može izostati terapijsko dejstvo uobičajene doze adrenalina u lečenju anafilaktičkog šoka.

### Odvajanje sudovnjače (chorioidea)

Tokom primene lekova koji smanjuju sekreciju očne vodice (npr. timolol ili acetazolamid) opisani su slučajevi odvajanja sudovnjače nakon filtracije.

### Hirurška anestezija

Oftalmološka primena beta-blokatora može neutralisati sistemske beta-agonističko dejstvo adrenalina.

Anesteziologa treba obavestiti da pacijent prima timolol.

### Pigmentacija irisa

Latanoprost može postepeno menjati boju oka pošto povećava količinu smeđeg pigmenta u irisu. Slično kapima za oči sa latanoprostom, i kod 16-20% lečenih lekom Fixalpost tokom perioda do godinu dana, došlo je do povećavanja pigmentacije oka (o tome svedoče fotografije). Ovaj efekat prvenstveno je primećen kod pacijenata sa mešovito prebojenim irisima, npr. zeleno/braon, žuto/braon ili plavo/sivo-braon, i posledica je povećavanja sadržaja melanina u melanocitima strome irisa. Karakteristično je da se smeđa pigmentacija koncentrično širi oko zenice u zahvaćenim očima, ali ceo iris ili njegovi delovi mogu postati više smeđe prebojeni. Kod pacijenata sa ravnomerno prebojenim očima plave, sive, zelene ili smeđe boje, ova promena se samo retko javljala tokom dve godine lečenja u kliničkim studijama sa latanoprostom.

Promena boje irisa javlja se sporo, može ostati neprimetna tokom nekoliko meseci ili godina i nisu je pratili bilo koji simptomi ili patološke promene.

Nije primećeno dalje povećavanje sadržaja smeđeg pigmenta u irisu po prekidu lečenja, ali postignuta promena boje može ostati trajno.

Nevusi ili pege na irisu nisu se menjali pod uticajem terapije.

Nije primećena akumulacija pigmenta u trabekularnoj mreži ili u nekom drugom delu prednje komore. Međutim, treba sprovoditi redovne kontrolne preglede pacijenata. U zavisnosti od njihovog kliničkog stanja, lečenje može biti prekinuto ukoliko dođe do povećane pigmentacije irisa.

Pre nego što se započne lečenje, pacijente treba informisati o mogućnosti promene boje oka. Terapija samo jednog oka može dovesti do trajne heterohromije.

### Promene na kopcima i trepavicama

Prilikom primene latanoprost je prijavljeno tamnjenje periorbitalne kože koje može biti reverzibilno.

Latanoprost može postepeno da izazove promenu trepavica i velus dlaka u okolini lečenog oka. Ove promene uključuju povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja trepavica i velus dlaka, kao i nepravilan pravac rasta trepavica. Promene na trepavicama su reverzibilne nakon prestanka terapije.

### Glaukom

Nema dokumentovanih iskustava primene latanoprost kod inflamatornog, neovaskularnog ili hroničnog glaukoma zatvorenog ugla, zatim glaukoma otvorenog ugla kod pacijenata sa pseudofakijom, kao i kod pigmentnog glaukoma. Latanoprost ne utiče na zenice ili ispoljava minimalno dejstvo. Međutim, nema dokumentovanog iskustva primene ovog leka kada je u pitanju akutni napad glaukoma zatvorenog ugla. Stoga, preporučuje se da se Fixalpost u ovom slučaju koristi uz mere opreza sve dok se ne stekne dovoljno iskustva.

### Herpetički keratitis

Latanoprost treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa podacima o herpetičkom keratitisu u anamnezi, a njegovu primenu treba izbegavati u slučajevima aktivnog *herpes simplex* keratitisa, kao i kod pacijenata sa rekurentnim herpetičnim keratititom u anamnezi specifično povezanog sa primenom analoga prostaglandina.

### Edem makule

Tokom lečenja latanoprostom, opisani su slučajevi makularnog edema, uključujući i cistoidni edem makule. Ovi slučajevi odnose se uglavnom na pacijente sa afakijom, zatim pacijente sa pseudofakijom i oštećenjem strukture zadnje kapsule sočiva ili pacijente sa poznatim faktorima rizika za makularni edem. Fixalpost treba koristiti sa oprezom kod ovih pacijenata.

### Konzervansi

Lek Fixalpost sadrži makrogolglicerolhidroksistearat ( polioksil hidrogenizovano ricinusovo ulje) koji može izazvati reakcije kože. Dugoročne studije bezbednosti nisu dostupne za ovaj konzervans.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena posebna ispitivanja interakcija između leka Fixalpost i drugih lekova.

Opisani su slučajevi paradoksalnog povišenja intraokularnog pritiska posle istovremene oftalmološke primene dva analoga prostaglandina. Zato se ne preporučuje istovremena upotreba dva ili više prostaglandina, prostaglandinskih analoga ili derivata prostaglandina.

Kada se oftalmološki beta-blokatori primenju zajedno sa lekovima za oralnu primenu: kalcijumskim antagonistima, beta-blokatorima, antiaritmiciima (uključujući amjodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima i gvanetidinom, postoji potencijal za aditivno dejstvo koje rezultira hipotenzijom i/ili izraženom bradikardijom.

Tokom istovremene primene timolola sa inhibitorima CYP 2D6 (npr. hinidin, fluoksetin, paroksetin) prijavljeno je potenciranje sistemskih efekata blokade beta-adrenergičkih receptora (npr. usporen srčani ritam, depresija).

Kada se Fixalpost daje pacijentima koji već primaju beta-blokatore za oralnu primenu, može doći do potenciranja dejstva ovog leka na intraokularni pritisak ili potenciranja sistemskih efekata blokade beta-adrenergičkih receptora. Ne preporučuje se ni istovremeno korišćenje dva ili više beta-blokatora za lokalnu primenu.

Povremeno su opisivani slučajevi midrijaze pri istovremenoj oftalmološkoj primeni beta-blokatora sa adrenalinom (epinefrinom).

Hipertenzivna reakcija koja prati nagli prekid primene klonidina može se pojačati ukoliko se istovremeno koriste beta-blokatori.

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemiju koja nastaje usled primene antidijabetika. Beta-blokatori mogu prikriti znake i simptome hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

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

### Trudnoća

#### *Latanoprost*

Nema odgovarajućih podataka o primeni latanoprostom kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznato kakav je mogući rizik kod ljudi.

#### *Timolol*

Nema odgovarajućih podataka o primeni timolola kod trudnica. Timolol ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Epidemiološke studije sistemske primene beta-blokatora nisu ukazale da ovi lekovi izazivaju malformacije, ali su otkrile rizik od retardacije rasta *in utero*. Dodatno, kada su beta-blokatori primenjivani pre porođaja, primećeni su znaci i simptomi blokade beta-adrenergičkih receptora (bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres, hipoglikemija) kod novorođenčadi. Ukoliko se Fixalpost primenjuje tokom trudnoće, potrebno je pažljivo pratiti stanje novorođenčeta u prvim danima života.

U skladu sa tim, Fixalpost ne treba primenjivati tokom trudnoće (videti odeljak 5.3).

### Dojenje

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mleko. Međutim, terapijske doze timolola primenjenog u obliku kapi za oči nisu dovoljne da bi njihovo prisustvo u majčinom mleku izazvalo kliničke simptome blokade beta-adrenergičkih receptora kod odojčadi. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu se naći u majčinom mleku. U skladu sa tim, Fixalpost ne treba upotrebljavati kod dojilja.

## Plodnost

U studijama na životinjama ni latanoprost, ni timolol, nisu pokazali uticaj na plodnost kod muškaraca i žena.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Fixalpost ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukapavanje kapi u oči može izazvati prolazno zamućenje vida. Pacijent ne bi trebalo da upravlja vozilima ili rukuje mašinama sve dok se ovaj efekat ne povuče u potpunosti.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Većina neželjenih reakcija odnosi se na okularni sistem. Prema podacima iz proširene faze pivotalnih studija referentnog leka koji sadrži kombinaciju latanoprost i timolola sa konzervansom, kod 16-20% pacijenata razvija se pigmentacija irisa, koja može ostati trajno. Tokom otvorene, petogodišnje studije bezbednosti latanoprost, kod 33% pacijenata razvila se pigmentacija irisa (videti odeljak 4.4). Ostale neželjene reakcije na oku u principu su prolazne i prate primenu leka. Kada je u pitanju timolol, najozbiljnije neželjene reakcije po prirodi su sistemske, uključujući bradikardiju, aritmije, kongestivnu srčanu insuficijenciju, bronhospazam i alergijske reakcije.

Kao i drugi lekovi za lokalnu oftalmološku primenu, timolol se resorbuje u sistemsku cirkulaciju, što može izazvati neželjena dejstva slična onima koja se javljaju prilikom sistemske primene beta-blokatora. Incidencija neželjenih dejstava nakon topikalne oftalmološke primene je niža u poređenju sa sistemskom primenom. Navedene neželjene reakcije uključuju klasna dejstva beta-blokatora za oftalmološku primenu. U nastavku su navedene neželjene reakcije primećene tokom kliničkih ispitivanja referentnog leka sa kombinacijom latanoprost i timolola, koji sadrži konzervans.

Neželjene reakcije klasifikovane su prema učestalosti na sledeći način: veoma česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i veoma retke ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima**

Klasa sistema organa	Veoma česte ( $\geq 1/10$ )	Česte ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Povremene ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Poremećaji nervnog sistema			Glavobolja
Poremećaji oka	Povećana pigmentacija irisa	Bol u oku, iritacija oka (uključujući osećaj bockanja, pečenja, svraba, osećaj prisustva stranog tela u oku)	Oštećenja rožnjače, konjunktivitis, blefaritis, hiperemija oka, zamućenje vida, pojačana lakrimacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip na koži, svrab

Opisane su i druge neželjene reakcije u vezi sa primenom pojedinačnih komponenti leka Fixalpost, kako u kliničkim studijama, tako i u sistemu spontanog prijavljivanja ili u dostupnoj literaturi.

Za latanoprost, to su:

**Tabela 2: Neželjene reakcije koje se odnose na latanoprost**

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Herpetički keratitis

Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica
Poremećaji oka	Promena trepavica i velus dlaka oko ocnog kapka (povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja trepavica), tačkasti keratitis, periorbitalni edem, iritis, uveitis, edem makule uključujući cistoidni edem makule, suvoća oka, keratitis, edem rožnjače, erozije rožnjače, trihijaza, ciste na irisu, fotofobija, periorbitalne promene i promene na ocnim kapcima koje dovode do produbljivanja sulkusa ocnog kapka, edem ocnih kapaka, lokalizovana kožna reakcija na ocnim kapcima, pseudopemfigoid konjunktive oka, tamnjenje palpebralne kože na kapcima
Kardiološki poremećaji	Angina, nestabilna angina, palpitacije
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Astma, pogoršanje postojeće astme, dispnea
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija, artralgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bol u grudima

Za timolol, to su:

**Tabela 3: Neželjene reakcije koje se odnose na timolol-maleat (okularna primena)**

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Poremećaji imunskog sistema	Sistemska alergijska reakcija, uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, pruritus
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Gubitak pamćenja, nesanica, depresija, noćne more, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Cerebrovaskularni događaji, ishemija mozga, vrtoglavica, pogoršanje znakova i simptoma miastenije gravis, parestezija, glavobolja, sinkopa
Poremećaji oka	Odvajanje horoideje od sklere posle trabekulektomije (videti odeljak 4.4), erozija rožnjače, keratitis, diplopija, smanjenje osetljivosti rožnjače, znaci i simptomi iritacije oka (npr. osećaj pečenja, bockanja, svraba, suženje i crvenilo oka), suvoća oka, ptoza, blefaritis, zamućenje vida
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Zastoj srca, srčana insuficijencija, atrioventrikularni blok, kongestivna srčana insuficijencija, bol u grudima, aritmija, bradikardija, edem, palpitacije
Vaskularni poremećaji	Hladne šake i stopala, hipotenzija, <i>Raynaud</i> -ov fenomen
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Bronhospazam (pretežno kod pacijenata sa oboljenjima koja uključuju bronhospazam), kašalj, dispnea

Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, suvoća usta, disgeuzija, dispepsija, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožni osip, psorijatififormni osip, egzacerbacija psorijaze, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Seksualna disfunkcija, smanjenje libida
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, zamor

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju lekom Fixalpost kod ljudi.

#### Simptomi

Simptomi predoziranja timololom posle sistemske primene su sledeći: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i zastoj srca.

Osim iritacije oka i hiperemije konjunktive, nisu poznati drugi sistemski ili neželjeni efekti na oku u slučaju predoziranja latanoprostom.

#### Terapija

Ukoliko se jave simptomi predoziranja, terapija treba da bude simptomatska i suportivna.

Ukoliko dođe do zadesnog oralnog unošenja, sledeće informacije mogu biti od koristi:

Studije su pokazale da se timolol ne može lako ukloniti dijalizom.

Ispiranje želuca po potrebi. Latanoprost u značajnoj meri podleže metabolizmu prvog prolaska kroz jetru.

Intravenska infuzija u dozi od 3 mikrograma/kg kod zdravih dobrovoljaca nije izazvala tegobe, ali su doze od 5,5-10 mikrograma/kg dovele do mučnine, bola u truhu, vrtoglavice, zamora, naleta vrućine i znojenja. Ovi događaji bili su blagi do umereni po težini i povlačili su se bez terapije u periodu do 4 sata po prekidu infuzije.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Oftalmici – beta–adrenergički blokatori - timolol, kombinacije

**ATC šifra:** S01ED51

#### Mehanizam dejstva

Fixalpost se sastoji od dve komponente: latanoprost i timolol-maleata. Ove dve komponente snižavaju

povišen intraokularni pritisak (IOP) različitim mehanizmima. Zbirni efekat kombinacije predstavlja dodatno sniženje IOP u poređenju sa svakom komponentom ponaosob.

Latanoprost, analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , selektivni je agonist prostanoidnih FP receptora koji snižava IOP povećavajući oticanje očne vodice. Glavni mehanizam dejstva je povećan uveoskleralni protok (oticanje). Osim toga, kod ljudi je opisano i olakšavanje oticanja očne vodice (smanjenje otpora oticanju na nivou trabekula). Latanoprost nema značajan uticaj na stvaranje očne vodice, na barijeru između krvi i očne vodice, kao ni na intraokularnu cirkulaciju. Hronična terapijska primena latanopropa u očima majmuna, kod kojih je operativno uklonjeno očno sočivo, nije uticala na krvne sudove mrežnjače, prema nalazu dobijenom fluorescentnom angiografijom. Kratkotrajno lečenje latanoprostom nije dovodilo do oticanja fluoresceina u zadnji segment oka osoba sa pseudofakijom.

Timolol je beta-1 i beta-2 (neselektivni) blokator adrenergičkih receptora koji nema značajno intrinzičko simpatomimetsko, kao ni direktno kardiodepresivno dejstvo, i nema stabilizujuće dejstvo na ćelijsku membranu. Timolol snižava intraokularni pritisak smanjivanjem stvaranja očne vodice u cilijarnom epitelu.

Precizan mehanizam dejstva nije u potpunosti razjašnjen, ali je moguće da je u pitanju inhibicija stvaranja cikličnog AMP pod uticajem endogene stimulacije beta-adrenergičkih receptora. Nije utvrđeno da timolol značajno utiče na propustljivost barijere između krvi i očne vodice za proteine plazme. Timolol nije ispoljio efekte na regionalni protok krvi u oku kunića posle hronične primene.

### Farmakodinamsko dejstvo

#### *Kliničko dejstvo*

U studijama u kojima je utvrđivana doza, kombinacija timolol/latanoprost je dovela do značajno većeg snižavanja srednje dnevne vrednosti IOP u poređenju sa latanoprostom i timololom, primenjenim jednom dnevno u monoterapiji. U dve dobro kontrolisane, dvostruko slepe studije, u trajanju od 6 meseci, poređeni su efekti leka Fixalpost na snižavanje IOP sa latanoprostom i timololom u monoterapiji, kod pacijenata sa vrednostima IOP  $\geq 25$  mm Hg. Posle uvodnog perioda u trajanju od 2-4 nedelje na timololu (IOP je prosečno snižen za 5 mm Hg u odnosu na vrednosti pri prijemu), zabeleženo je dodatno snižavanje srednje dnevne vrednosti IOP posle primene leka Fixalpost (za 3,1 mm Hg), latanopropa (za 2,0 mm Hg) i timolola dva puta dnevno (za 0,6 mm Hg), tokom sledećih 6 meseci terapije. Efekat leka Fixalpost na snižavanje IOP održavao se i tokom dodatnih šest meseci ispitivanja otvorenom metodom (ekstenzije pomenutih studija).

Prema dostupnim podacima, večernja primena leka izgleda da je efikasnija kada je u pitanju snižavanje IOP, u poređenju sa jutarnjom primenom. Međutim, kada se razmatraju preporuke za jutarnju ili večernju primenu leka, treba uzeti u obzir i način života pacijenata, kao i njihovu moguću komplijansu (saradnju u terapiji).

Treba imati na umu da u slučaju nedovoljne efikasnosti fiksne kombinacije, rezultati studija ukazuju da odvojena primena timolola (dva puta dnevno) i latanopropa (jednom dnevno) u kombinaciji može i dalje biti delotvorna.

Dejstvo referentnog leka u kombinaciji timolol/latanoprost počinje za najviše jedan sat, a maksimalni efekat se javlja tokom 6-8 sati. Potvrđeno je da se odgovarajuće sniženje IOP održava do 24 sata posle upotrebe leka, kada je u pitanju terapija primenom više doza.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Fixalpost koji ne sadrži konzervans, procenjen je u tromesečnom randomiziranom, dvostruko slepom ispitivanju u poređenju sa referentnim lekom timolol/latanoprostom 5 mg/50 mikrograma koji sadrži konzervans kod 242 pacijenta sa okularnom hipertenzijom ili glaukomom otvorenog ugla, koji nisu imali adekvatnu reakciju na monoterapiju. Pre početka ispitivanja pacijenti su lečeni i kontrolisani referentnim lekom ili generičkim lekovima (fiksna kombinacija timolol/latanoprost 5 mg/50 mikrograma po mililitru, kapi za oči sa konzervansom) najmanje 2 meseca.

Primarna varijabla efikasnosti je bila promena intraokularnog pritiska (IOP) od početne vrednosti u srednju vrednost na 84. dan.

Na 84. dan, srednja vrednost promene od početne vrednosti IOP bila je -0,49 mmHg sa Fixalpostom, i bila je slična onoj sa referentnim lekom timolol/latanoprost 5 mg/50 mikrograma po mililitru sa konzervansom.



Loše oko (mITT populacija)		Fixalpost	Referentni lek
Početna vrednost (D0)	n srednja vrednost ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
D84	n srednja vrednost ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Prosečna promena (D0 – D84)	n srednja vrednost ± 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 pacijenata u lečenoj grupi; mITT= modifikovana analiza u svrhu lečenja; n=broj pacijenata sa dostupnim podacima; SE=standardna greška; SD=standardna devijacija

Ovo tromesečno ispitivanje pokazalo je da za Fixalpost nisu bile zabeležene dodatne neželjene reakcije osim onih koji su već dobro poznate sa referentnim lekom timolol/latanoprost koji sadrži konzervans. Fixalpost je bio povezan sa manje subjektivnih simptoma nakon primene na 84. dan (iritacija/pečenje/bockanje: 20,5% u poređenju sa 41,8%,  $p < 0,001$ , svrab: 4,9% u poređenju sa 13,9%,  $p = 0,010$ ), kao i subjektivnih simptoma tokom dana nezavisno od primene (iritacija/pečenje/bockanje: 7,4% u poređenju sa 12,7%,  $p = 0,094$ , svrab: 1,6% u poređenju sa 13,6%,  $p < 0,001$ ) u poređenju sa referentnim lekom.

Zabeleženo je nekoliko sistemskih neželjenih reakcija, koje su već dobro poznate za timolol, ali nisu primećene u kliničkim ispitivanjima referentnog leka u kombinaciji timolol/latanoprost, koji sadrži konzervans (videti odeljak 4.8), zabeležene su sa povremenom učestalošću: poremećaj ukusa, aritmija i zamor.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Latanoprost

#### Resorpcija:

Latanoprost je prekursor leka u formi izopropil estra, koji je sam po sebi neaktivan, ali se aktivira u rožnjači do kiseline, pod uticajem esteraza. U formi prekursora, dobro se resorbuje kroz rožnjaču. Sav lek koji dospe u očnu vodicu hidrolizovan je pri prolasku kroz rožnjaču.

#### Distribucija:

Studije na ljudima ukazuju da se maksimalne koncentracije u očnoj vodici od približno 15-30 nanograma/mL dostižu oko dva sata posle lokalne primene samog latanoprost. Posle lokalne primene kod majmuna, latanoprost se raspodeljuje primarno u prednji segment, konjunktivu i očne kapke.

Kiselina latanoprost ima plazmatski klirens od 0,40 L/h/kg i mali volumen distribucije od 0,16 L/kg, što ima za posledicu kratko poluvreme eliminacije od 17 minuta. Posle lokalne primene u oko, sistemska biološka raspoloživost kiseline latanoprost iznosi 45%. Vezivanje kiseline latanoprost za proteine plazme iznosi 87%.

#### Biotransformacija i eliminacija:

Praktično nema metabolisanja kiseline latanoprost u oku. Glavni metabolizam dešava se u jetri. Najvažniji metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor metaboliti, nemaju dejstvo ili ispoljavaju samo malu biološku aktivnost u studijama na životinjama i izlučuju se pretežno u urin.

### Timolol

#### Resorpcija i distribucija:

Maksimalne koncentracije timolola u očnoj vodici dostižu se približno 1 sat posle lokalnog ukapavanja kapi

za oči. Deo unete doze resorbuje se sistemski i maksimalne koncentracije u plazmi od 1 nanograma/mL dostižu se 10-20 minuta posle lokalnog ukapavanja jedne kapi u svako oko, jednom dnevno (300 mikrograma dnevno).

#### Biotransformacija:

Poluvreme eliminacije timolola iznosi približno 6 sati. Timolol se u značajnoj meri metaboliše u jetri.

#### Eliminacija:

Metaboliti se izlučuju urinom zajedno sa nešto neizmenjenog timolola.

#### Referentni lek u kombinaciji latanoprost i timolola sa konzervansom

#### Farmakokinetički/farmakodinamski odnos:

Nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije između latanoprost i timolola, mada su koncentracije kiseline latanoprost u očnoj vodici bile približno dva puta veće 1-4 sata posle primene referentnog leka u kombinaciji latanoprost/timolol sa konzervansom u poređenju sa monoterapijom latanoprostom.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Dobro je poznat profil bezbednosti pojedinih komponenti leka, kako u oku, tako i u organizmu u celini. Nisu primećeni sistemski ili lokalni neželjeni efekti u oku kunića koji su lokalno dobijali ovu fiksnu kombinaciju ili jedan za drugim, latanoprost i timolol, u obliku kapi za oči. Pretkliničko ispitivanje bezbednosnog profila, kao i studije genotoksičnosti i kancerogenosti sa svakom supstancom ponaosob, nisu otkrili poseban rizik za ljude. Latanoprost nije uticao na zarastanje povrede rožnjače oka kunića, dok je timolol inhibirao taj proces u oku kunića i majmuna kada je primenjivan više nego jednom dnevno.

Kada je u pitanju latanoprost, nisu utvrđeni efekti na plodnost mužjaka i ženki pacova, niti teratogeni potencijal kod pacova i kunića. Nije bilo embriotoksičnosti kod pacova posle intravenske primene u dozama većim od 250 mikrograma/kg/dan. Latanoprost je, međutim, ispoljio embriofetalnu toksičnost na kunićima, koja se ispoljavala povećanom učestalošću kasne resorpcije i pobačaja i smanjenom telesnom masom ploda, posle intravenske primene u dozama  $\geq 5$  mikrograma/kg/dan (približno 100 puta veća doza od kliničke). Timolol nije delovao na plodnost mužjaka i ženki pacova, niti je imao teratogeni potencijal kod miševa, pacova ili kunića.

#### *Okularna toksičnost*

Okularna primena Fixalposta na životinjama 2 puta dnevno 28 dana nije pokazala lokalni ili sistemski toksični uticaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- makrogolglicerolhidroksistearat 40
- sorbitol
- macrogol 4000
- karbomer 974P
- dinatrijum-edetat
- natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
- voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

Nakon otvaranja vrećice: jednodozne kontejnere upotrebiti u roku od mesec dana.

Nakon otvaranja jednodoznog kontejnera: lek treba upotrebiti odmah, a jednodozni kontejner nakon upotrebe baciti.

Neiskorišćene jednodozne kontejnere čuvati u vrećici radi zaštite od svetlosti.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Jednodozne kontejnere čuvati u vrećici radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja leka nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje : 5 jednodoznih kontejnera (LDPE) koji sadrže po 0,2 mL kapi za oči, rastvora, pakovani u vrećicu (polietilen/alumijum/poliester).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 30 jednodoznih kontejnera (6 vrećica x 5 jednodoznih kontejnera u kutiji) ili 90 jednodoznih kontejnera (18 vrećica x 5 jednodoznih kontejnera u kutiji) i Uputstvo za lek.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

INSPHARMA S DOO, Vladimira Popovića 38-40, Beograd - Novi Beograd

### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Fixalpost, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru, 30 x (5mg/mL + 50mcg/mL):515-01-00239-20-002

Fixalpost, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru, 90 x (5mg/mL + 50mcg/mL): 515-01-00240-20-002

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

21.04.2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April 2022.