

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fixanpost 50 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține latanoprost 50 micrograme și maleat de timolol echivalent cu timolol 5 mg.

O picătură conține aproximativ 1,5 micrograme de latanoprost și 0,15 mg de timolol.

Excipient cu efect cunoscut

1 ml picături oftalmice soluție conține 50 mg de hidroxistearat de macrogolglicerol (ulei de ricin polioxil hidrogenat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție în recipient unidoză.

Soluție ușor gălbuie și opalescentă, practic lipsită de particule.

pH: 5,7 – 6,2

Osmolalitate: 300-340 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fixanpost este indicat la adulți (inclusiv vârstnici) pentru scăderea presiunii intraoculare (PIO) la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiune intraoculară care prezintă un răspuns insuficient la tratamentul local cu beta-blocante sau analogi ai prostaglandinei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici)

Terapia recomandată este de o picătură oftalmică în ochiul afectat (ochii afectați) o dată pe zi.

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare planificată. Doza nu trebuie să depășească o picătură pe zi în ochiul afectat (ochii afectați).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Similar oricăror picături oftalmice, pentru a reduce absorbția sistemică potențială, se recomandă ca sacul lacrimal să fie comprimat la nivelul cantusului medial (ocluzie punctuală) timp de 2 minute. Această procedură trebuie efectuată imediat după instilarea fiecărei picături.

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrarea picăturilor oftalmice și pot fi rePLICATE după 15 minute.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare locală oftalmică, medicamentele trebuie administrate la un interval de cel puțin 5 minute unul față de celălalt.

Un recipient unidoză conține suficientă soluție oftalmică pentru a trata ambii ochi.

Doar pentru o singură utilizare.

Acest medicament este o soluție sterilă ce nu conține conservant. Soluția dintr-un singur recipient unidoză trebuie utilizată imediat după deschidere pentru administrare în ochiul afectat (ochii afectați). Din moment ce sterilitatea nu poate fi menținută după ce este deschis recipientul unidoză, orice conținut rămas trebuie eliminat imediat după administrare.

Pacienții trebuie instruiți:

- Să evite contactul între vârful picurător și ochi sau pleoapă,
- Să utilizeze soluția oftalmică imediat după deschiderea recipientului unidoză și să arunce recipientul unidoză după utilizare,
- Să păstreze recipientele unidoză nedesfăcute în plic.

4.3 Contraindicații

Fixanpost este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni cu hiper-reactivitate a căilor respiratorii, inclusiv astm bronșic, sau antecedente de astm bronșic, boală pulmonară obstructivă cronică.
- Bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de grad II sau III, care nu este controlat cu un pacemaker, insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte sistemice

Similar altor medicamente cu administrare locală oftalmică, Fixanpost este absorbit sistemic. Din cauza componentei beta-adrenergice, timolol, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare și alte reacții adverse care au fost observate în cazul medicamentelor beta-blocante cu administrare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică locală este mai scăzută decât după administrare sistemică. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu boală coronariană, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu beta-blocante trebuie evaluat în mod critic și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie supravegheați pentru apariția semnelor agravării acestor afecțiuni sau pentru reacții adverse.

Din cauza efectului negativ asupra timpului de conducere cardiacă, medicamentele beta-blocante trebuie administrate la pacienții cu bloc cardiac de grad I doar cu precauție.

Ca urmare a administrării de timolol au fost observate reacții cardiace și rar deces, în asociere cu insuficiență cardiacă.

Tulburări vasculare

Pacienții cu tulburări/afecțiuni circulatorii periferice severe (adică forme severe ale bolii Raynaud sau sindromului Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

Tulburări respiratorii

La pacienții cu astm bronșic, ca urmare a administrării oftalmice a unor beta-blocante au fost raportate reacții respiratorii, inclusiv deces, din cauza bronhospasmului. Fixanpost trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară/moderată și doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Hipoglicemie/diabet zaharat

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții predispuși la episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Hipertiroidism

De asemenea, beta-blocantele pot masca semnele hipertiroidismului.

Afecțiuni ale corneei

Beta-blocantele cu administrare oftalmică pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu precauție.

Alte medicamente beta-blocante

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi accentuate atunci când timolol este administrat la pacienții aflați deja în tratament cu un beta-blocant administrat sistemic. Răspunsul terapeutic al acestor pacienți trebuie monitorizat îndeaproape.

Terapie concomitentă

Timolol poate interacționa cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

Alți analogi de prostaglandine

Nu se recomandă administrarea concomitentă a două sau mai multor prostaglandine, analogi de prostaglandină sau derivați de prostaglandină (vezi pct. 4.5).

Reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni, pot să răspundă mai ușor la testele repetate cu astfel de alergeni și pot să nu prezinte niciun răspuns la doza uzuală de adrenalină utilizată pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

Dezlipire coroidiană

Dezlipirea coroidiană a fost raportată în cazul administrării tratamentului concomitent cu supresoare ale formării umorii apoase (de exemplu, timolol, acetazolamidă), după procedurile de filtrare.

Anestezie chirurgicală

Medicamentele beta-blocante cu administrare oftalmică pot bloca efectele sistemice ale beta-agoniștilor, cum sunt cele ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie informat în cazul în care pacientul este tratat cu timolol.

Modificări de pigmentare a irisului

Latanoprost poate modifica treptat culoarea ochiului, prin creșterea cantității de pigment brun la nivelul irisului. Similar experienței cu latanoprost picături oftalmice, hiperpigmentarea irisului a fost observată la 16-20% dintre pacienții tratați timp de până la un an cu medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservanți (bazat pe fotografii). Această modificare a culorii ochiului a fost observată predominant la pacienții cu irisuri colorate mixt, adică verde-brun, galben-brun sau albastru/cenușiu-brun și este determinată de creșterea conținutului de melanină de la nivelul melanocitelor stromale ale irisului. De obicei, la nivelul ochiului afectat, pigmentarea brună din jurul pupilei se extinde concentric către periferie, însă este posibil ca întregul iris sau numai porțiuni ale acestuia să devină mai brune. La pacienții cu iris de culoare omogenă albastru, cenușiu, verde sau brun, modificarea a fost observată rar pe parcursul a doi ani de tratament în cadrul studiilor clinice efectuate cu latanoprost.

Modificarea de culoare a irisului are loc treptat și poate să nu fie observată timp de luni până la ani și nu s-a asociat cu niciun simptom sau modificare patologică.

După întreruperea tratamentului nu s-au mai observat creșteri ale cantității de pigment brun la nivelul irisului, însă modificarea de culoare deja dobândită poate fi permanentă.

Nici nevi și nici petele punctiforme de la nivelul irisului nu au fost influențate de tratament.

Acumularea de pigment la nivelul rețelei trabeculare sau în orice altă localizare la nivelul camerei anterioare nu a fost observată, însă pacienții trebuie monitorizați periodic, iar dacă starea clinică impune acest lucru, tratamentul poate fi întrerupt dacă se produce hiperpigmentarea irisului.

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați despre posibilitatea modificării permanente a culorii ochiului.

Tratamentul unilateral (un singur ochi) poate produce heterocromie permanentă.

Modificări la nivelul pleoapelor și genelor

A fost raportată închiderea culorii pielii pleoapelor, posibil reversibilă, în asociere cu utilizarea de latanoprost.

Latanoprost poate modifica treptat genele și firele fine de păr din jurul ochiului tratat: aceste modificări includ creștere a lungimii, grosimii, pigmentării și a numărului genelor sau firelor de păr precum și creștere direcționată greșit a genelor. Modificările la nivelul genelor sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

Glaucom

Nu există experiență privind utilizarea latanoprost la pacienții cu glaucom inflamator, glaucom neovascular, glaucom cronic cu unghi închis sau glaucom congenital, glaucom cu unghi deschis la pacienții cu pseudofakie și pacienții cu glaucom pigmentar. Latanoprost nu prezintă sau are un efect scăzut asupra pupilei, însă nu există experiență privind administrarea sa în criza acută de glaucom cu unghi închis. Prin urmare, până se va obține mai multă experiență, se recomandă ca Fixanpost să fie utilizat cu precauție în aceste afecțiuni.

Keratită herpetică

Latanoprost trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de keratită herpetică, și administrarea lui trebuie evitată în cazurile de keratită activă cu herpes simplex și la pacienții cu antecedente de keratită herpetică recurentă asociată în mod specific cu utilizarea de analogi de prostaglandine.

Edem macular

S-au raportat cazuri de edem macular, inclusiv edem macular cistoid în timpul tratamentului cu latanoprost. Acestea au fost raportate, în principal, la pacienții cu afakie, la cei cu pseudofakie însoțită de ruptura capsulei posterioare a cristalinului, precum și la pacienții cu factori de risc pentru edem macular. Fixanpost ar trebui utilizat cu precauție la acești pacienți.

Excipienți

Fixanpost conține hidroxistearat de macrogolglicerol (ulei de ricin polioxil hidrogenat) ce poate cauza reacții cutanate. Nu există date de siguranță pe termen lung privind acest excipient.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase cu Fixanpost.

Au fost raportate creșteri paradoxale ale presiunii intraoculare după administrarea oftalmică concomitentă a doi analogi de prostaglandine. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea a două sau mai multe prostaglandine, analogi de prostaglandine sau derivați ai acestora.

Există un potențial de efect aditiv care duce la hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată atunci când beta-blocantele sub formă de soluții cu administrare oftalmică sunt utilizate concomitent cu blocante ale canalelor de calciu administrate oral, blocante beta-adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitalice, medicamente parasimpatomimetice sau guanetidină.

A fost raportată potențarea beta-blocadei sistemice (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, depresie) în timpul tratamentelor concomitente cu inhibitori CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi potențate atunci când Fixanpost este administrat la pacienții aflați deja în tratament cu medicamente blocante beta-adrenergice administrate oral și, ca urmare, nu este recomandată utilizarea a două sau mai multe medicamente blocante beta-adrenergice cu administrare locală.

A fost raportată, ocazional, midriază atunci când beta-blocantele cu administrare oftalmică au fost utilizate concomitent cu adrenalina (epinefrină).

Hipertensiunea arterială secundară întreruperii bruște a administrării de clonidină poate fi potențată în cazul utilizării de beta-blocante.

Beta-blocantele pot crește efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice. Beta-blocantele pot masca semnele și simptomele de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Latanoprost

Nu sunt disponibile suficiente date privind utilizarea latanoprost la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Timolol

Nu sunt disponibile suficiente date privind utilizarea de timolol la gravide. Timololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi punctul 4.2.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat malformații, dar au demonstrat un risc de întârziere a dezvoltării intrauterine atunci când beta-blocantele sunt administrate pe cale orală. Suplimentar, la nou-născuți au fost observate semne și simptome ale beta-blocadei (de exemplu bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie) atunci când beta-blocantele au fost administrate până la naștere. Dacă Fixanpost este administrat până la naștere, nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție în primele zile de viață.

Prin urmare, Fixanpost nu trebuie utilizat în timpul sarcinii (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Beta-blocantele se elimină în laptele uman. Totuși, în cazul dozelor terapeutice de timolol din picăturile oftalmice, este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente ca să producă la sugar simptomele clinice ale beta-blocadei. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi punctul 4.2.

Latanoprost și metaboliții săi pot trece în laptele uman.

Prin urmare, Fixanpost nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

În cadrul studiilor la animale nu s-a demonstrat vreun efect al latanoprostului sau timololului asupra fertilității la masculii sau la femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fixanpost are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Administrarea de picături oftalmice poate cauza încețoșare tranzitorie a vederii. Până la rezolvarea acesteia, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru latanoprost, majoritatea reacțiilor adverse sunt legate de sistemul ocular. Conform datelor din faza extinsă a studiilor clinice pivot efectuate cu medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservanți, 16-20% dintre pacienți au prezentat hiperpigmentare a irisului, aceasta putând fi permanentă. Într-un studiu cu durata de 5 ani, privind evaluarea siguranței latanoprost, 33% dintre pacienți au prezentat hiperpigmentare a irisului (vezi pct. 4.4). Alte reacții adverse oculare sunt, în general, tranzitorii și apar la administrarea dozei. În cazul timololului, cele mai grave reacții adverse sunt de natură sistemică, incluzând bradicardie, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă, bronhospasm și reacții alergice.

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare locală, timololul este absorbit în circulația sistemică. Aceasta poate produce reacții adverse similare celor observate în cazul medicamentelor beta-blocante cu administrare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării oftalmice locale este mai redusă decât în cazul administrării sistemice. Reacțiile adverse prezentate includ reacții observate în cadrul clasei beta-blocanților cu administrare oftalmică.

Reacțiile adverse legate de utilizarea medicamentului observate în studiile clinice cu medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservanți sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1: Reacțiile adverse observate în studiile clinice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee
Tulburări oculare	Hiperpigmentare a irisului	Durere oculară, iritație oculară (incluzând senzație de înțepătură, arsură, mâncărime, senzație	Tulburări corneene, conjunctivită, blefarită, hiperemie oculară, vedere încețoșată,

		de corp străin în ochi)	hiperlacrimație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate, prurit

În studiile clinice, în raportările spontane sau în literatura de specialitate disponibilă au fost raportate reacții adverse suplimentare, specifice utilizării substanțelor active din compoziția Fixanpost.

Pentru latanoprost, acestea sunt:

Tabel 2 Reacții Adverse: Latanoprost

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții Adverse
Infecții și infestări	Keratită herpetică
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli
Tulburări oculare	Modificări la nivelul genelor și părului de tip vellus (creștere a lungimii, grosimii, pigmentării și a numărului acestora), keratită punctiformă, edem periorbital, irită/uveită, edem macular inclusiv edem macular cistoid, xeroftalmie, keratită, edem la nivelul corneei, eroziuni corneene, trichiază, chisturi la nivelul irisului, fotofobie, modificări periorbitale și ale pleoapei, ducând la adâncirea șanțului palpebral, edem al pleoapelor, reacții cutanate locale la nivelul pleoapelor, pseudopemfigoid al conjunctivei, închidere a culorii pielii palpebrale.
Tulburări cardiace	Angină pectorală, angină pectorală instabilă, palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Astm bronșic, agravare a astmului bronșic, dispnee
Tulburări gastrointestinale	Greață, vărsături
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică

Pentru timolol, acestea sunt:

Tabel 3 Reacții Adverse: Timolol Maleat (administrare oftalmică)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice sistemice incluzând reacții anafilactice,

	angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorii localizate sau generalizate, prurit
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie
Tulburări psihice	Pierderi de memorie, insomnie, depresie, coșmaruri, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, amețeli, accentuare a semnelor și simptomelor miasteniei gravis, parestezie, cefalee, sincopă
Tulburări oculare	Dezlipire coroidiană după intervenția chirurgicală de filtrare (vezi pct. 4.4), eroziune corneană, keratită, diplopie, scădere a sensibilității corneene, semne și simptome de iritație oculară (de exemplu senzație de arsură, înțepături, mâncărime, lăcrimare, înroșire), xeroftalmie, ptoză, blefarită, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus
Tulburări cardiace	Stop cardiac, insuficiență cardiacă, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă congestivă, durere toracică, aritmie, bradicardie, edeme, palpitații
Tulburări vasculare	Picioare și mâini reci, hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm (predominant la pacienții cu boală bronhospastică preexistentă), tuse, dispnee
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale, vărsături, diaree, xerostomie, disgeuzie, dispepsie, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate, erupții cutanate psoriaziforme sau exacerbare a psoriazisului, alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție sexuală, scădere a libidoului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, oboseală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu Fixanpost la om.

Simptome

Simptomele supradozajului sistemic cu timolol sunt: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și stop cardiac.

Cu excepția iritației oculare și hiperemiei conjunctivale, nu se cunosc alte reacții adverse oculare sau sistemice ale supradozajului cu latanoprost.

Tratament

Dacă apar simptome de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Dacă este ingerat accidental, următoarele informații pot fi utile:

Studiile au arătat că timololul nu este ușor dializabil.

Dacă este necesar, se poate efectua lavaj gastric.

Latanoprostul este metabolizat în proporție mare la primul pasaj hepatic. Administrarea în perfuzie intravenoasă la voluntari sănătoși a 3 micrograme/kg nu a determinat simptome, dar o doză de 5,5-10 micrograme/kg a provocat greață, dureri abdominale, amețeli, fatigabilitate, bufeuri și transpirații. Aceste evenimente au fost ușoare până la moderate ca severitate și au dispărut fără tratament după 4 ore de la încetarea perfuziei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente beta-blocante oftalmologice timolol, combinații, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

Fixanpost conține două substanțe active: latanoprost și maleat de timolol. Aceste două substanțe active scad presiunea intraoculară crescută (PIO) prin mecanisme de acțiune diferite, iar efectul asociat determină o reducere suplimentară a PIO, comparativ cu oricare dintre substanțele active administrate în monoterapie.

Latanoprost, un analog al prostaglandinei $F_{2\alpha}$ este un agonist selectiv al receptorului prostanoidic PF, care reduce PIO prin creșterea efluxului umorii apoase. Mecanismul principal de acțiune este creșterea efluxului la nivelul căii uveosclerale. În plus, la om a fost raportată o anumită creștere a facilitării efluxului umorii apoase (prin scăderea rezistenței trabeculare la eflux).

Latanoprost nu are niciun efect semnificativ asupra sintezei de umoare apoasă, asupra barierei sânge-umoare apoasă sau asupra circulației sanguine intraoculare. Administrarea de lungă durată de latanoprost la maimuțele la care s-a practicat extirparea extracapsulară a cristalinului, nu a afectat vasele sanguine retiniene, aspect demonstrat prin angiografie cu fluoresceină. Latanoprost nu a determinat scurgerea fluoresceinei în camera posterioară la pacienții cu pseudofakie în timpul tratamentului de scurtă durată.

Timololul este un blocant (neselectiv) al receptorilor adrenergici beta-1 și beta-2, care nu are niciun efect simpatomimetic intrinsec, niciun efect deprimant direct la nivelul miocardului sau activitate de stabilizare a membranei. Timololul scade PIO prin reducerea formării umorii apoase în epiteliul ciliar.

Mecanismul de acțiune precis nu este stabilit cu exactitate, dar este probabilă inhibarea sintezei crescute a AMP-ului ciclic prin stimularea endogenă beta-adrenergică. Nu s-a demonstrat că timololul

influențează semnificativ permeabilitatea barierei sânge-umoare apoasă pentru proteinele plasmatică. La iepuri, timololul nu a avut niciun efect asupra fluxului sanguin regional ocular după administrarea de lungă durată.

Efecte farmacodinamice

Efecte clinice

În studiile de stabilire a dozei, medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservanți a produs scăderi semnificativ mai mari ale valorilor medii ale PIO în timpul zilei, comparativ cu latanoprost și timolol administrate o dată pe zi ca monoterapie. În două studii clinice bine controlate, de tip dublu-orb, cu durata de șase luni, efectul de reducere a PIO al medicamentului de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservanți a fost comparat cu latanoprost și timolol utilizate ca monoterapie la pacienții cu o valoare a PIO de cel puțin 25 mm Hg sau mai mare. După o perioadă de 2-4 săptămâni de administrare a timolol (media scăderii a PIO de la includerea în studiu a fost 5 mm Hg), un efect suplimentar de scădere a valorii medii a PIO în timpul zilei, cu valori de 3,1, 2,0 și 0,6 mm Hg a fost observat după 6 luni de tratament cu medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservanți, latanoprost și, respectiv timolol (de două ori pe zi). Efectul de scădere a PIO exercitat de medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservanți-a menținut într-un studiu deschis cu durata de 6 luni, efectuat ca o extindere a acestor studii.

Datele existente sugerează faptul că administrarea dozei seara poate fi mai eficace în scăderea PIO decât administrarea acesteia dimineața. Cu toate acestea, atunci când se are în vedere administrarea medicamentului fie dimineața fie seara, trebuie luată în considerare integrarea modului de administrare în stilul de viață al pacienților și complianța acestora.

Trebuie reținut faptul că, în caz de eficacitate insuficientă a combinațiilor fixe, rezultatele studiilor indică faptul că utilizarea unei asocieri aleatorii de timolol administrat de două ori pe zi și latanoprost o dată pe zi, poate fi totuși eficace.

Debutul acțiunii combinației latanoprost - timolol se produce în decurs de o oră de la administrare și efectul maxim apare după 6 până la 8 ore. S-a demonstrat că efectul de reducere adecvată a PIO a persistat până la 24 ore după administrarea de doze repetate.

Eficiență clinică și siguranță

Fixanpost fără conservanți a fost evaluat într-un studiu cu durata de 3 luni, randomizat, cu investigator-mascat, în comparație medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol 50 micrograme/5 mg per ml, cu conservanți, la 242 de pacienți cu hipertensiune oculară sau glaucom cu unghi deschis, confirmate a fi insuficient controlate prin monoterapie. Înainte de începerea studiului, pacienții au fost tratați și controlați cu medicamentul de referință sau medicamente generice (combinație fixă latanoprost/timolol 50 micrograme/5 mg per ml picături oftalmice cu conservant) pentru cel puțin 2 luni.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea de la valoarea de bază a presiunii intraoculare medii (PIO) în Ziua 84.

În Ziua 84, modificarea medie de la PIO de bază a fost de -0,49 mmHg cu Fixanpost, și a fost similară cu cea a medicamentului de referință care conține combinația latanoprost/timolol 50 micrograme/5 mg per ml, cu conservanți.

Ochiul afectat (populație mITT)		Fixanpost	Medicament de referință
Valoare de bază (D0)	n medie ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
D84	n medie ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Modificare medie (D0 – D84)	n medie ± SD [95% ÎÎ]	122 -0,49 ± 1,80 [-0,81 ; -0,17]	110 -0,49 ± 2,25 [-0,92 ; -0,07]

Analiză statistică	Diferența medie ajustată ± SE [95% Î]	0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50]
--------------------	--	--

ÎÎ=interval de încredere; N=numărul de pacienți în grupul de tratament; mITT= modificat intenție-de-tratament; n=număr de pacienți cu date; SE=eroare standard; SD=deviere standard

Acest studiu de 3 luni a arătat că nu au fost identificate reacții adverse oculare la Fixanpost în afara celor deja bine documentate cu medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservant clorură de benzalconiu. La Ziua 84, Fixanpost a fost asociat cu mai puține simptome subiective după administrare (iritație/arsură/usturime: 20,5% comparativ cu 41,8%, $p < 0,001$; prurit: 4,9% comparativ cu 13,9%, $p = 0,010$) precum și cu mai puține simptome subiective pe parcursul zilei, independent de momentul administrării (iritație/arsură/usturime: 7,4% comparativ cu 12,7 %, $p = 0,094$; prurit: 1,6% comparativ cu 13,6%, $p < 0,001$) în comparație cu medicamentul de referință.

Câteva reacții adverse sistemice, deja bine-cunoscute pentru timolol, dar neobservate în studiile clinice cu medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservant (vezi pct. 4.8), au fost observate cu incidență mai puțin frecventă: disgeuzie, aritmie și fatigabilitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Latanoprost

Absorbție

Latanoprost este un promedicament de tip ester izopropilic care este inactiv ca atare, dar devine biologic activ după hidroliza sa la forma acidă a latanoprostului de către esterazele din cornee. Promedicamentul este bine absorbit prin cornee și întreaga cantitate de medicament care ajunge la nivelul umorii apoase este hidrolizată în cursul pasajului prin cornee.

Distribuție

Studiile efectuate la om indică faptul că la nivelul umorii apoase concentrația maximă, de aproximativ 15-30 ng/ml, este atinsă la aproximativ 2 ore după administrarea topică de latanoprost în monoterapie. După administrarea topică la maimuțe, latanoprostul se distribuie în principal la nivelul segmentului anterior, conjunctivei și pleoapelor.

Forma acidă a latanoprostului are un clearance plasmatic de 0,40 l/h/kg și un volum de distribuție mic, de 0,16 l/kg, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică scurt, de 17 minute. După administrarea topică oftalmică, biodisponibilitatea sistemică a formei acide a latanoprostului este de 45%. Forma acidă a latanoprostului se leagă de proteinele plasmatică în procent de 87%.

Metabolizare și eliminare

Practic, metabolizarea formei acide a latanoprostului la nivel ocular este inexistentă. În principal, metabolizarea se realizează la nivel hepatic. În studiile efectuate la animale s-a constatat că principalii metaboliți, 1,2-dinor și 1,2,3,4-tetranor, nu prezintă sau au numai acțiune biologică scăzută și se elimină în principal prin urină.

Timolol

Absorbție și distribuție

Concentrația maximă de timolol în umoarea apoasă este atinsă după aproximativ o oră de la administrarea locală a picăturilor oftalmice. O parte din doză este absorbită pe cale sistemică și concentrația plasmatică maximă de 1 ng/ml este atinsă la 10-20 minute după administrarea locală a unei picături oftalmice la nivelul fiecărui ochi, o dată pe zi (300 micrograme/zi).

Metabolizare

Timpul de înjumătățire plasmatică al timololului este de aproximativ 6 ore. Timololul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic.

Eliminare

Metaboliții sunt eliminați în urină împreună cu o cantitate nemodificată de timolol.

Medicamentul de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservant

Relația farmacocinetică /farmacodinamică

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între latanoprost și timolol, deși s-a remarcat o creștere de aproximativ 2 ori a concentrației formei acide a latanoprostului în umoarea apoasă la 1-4 ore după administrarea medicamentului de referință care conține combinația latanoprost/timolol cu conservant, comparativ cu administrarea în monoterapie a componentelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță oculară și sistemică a componentelor individuale este bine stabilit. Nu au fost observate reacții adverse sistemice sau oculare la iepurii tratați topic cu combinația fixă sau cu soluții oftalmice cu latanoprost și timolol administrate concomitent. Studiile farmacologice privind siguranța, genotoxicitatea și carcinogenitatea efectuate cu fiecare dintre componente nu au evidențiat riscuri speciale pentru om. Latanoprostul nu a afectat vindecarea rănilor corneene existente la nivelul ochiului de iepure, în timp ce timololul a inhibat procesul de vindecare la nivelul ochiului de iepure și ochiului de maimuță atunci când este administrat mai frecvent decât o dată pe zi.

Pentru latanoprost, nu au fost observate efecte asupra fertilității masculilor și femelelor. În studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolani nu a fost observată embriotoxicitate după administrarea intravenoasă a unor doze de latanoprost de până la 250 micrograme/kg și zi. Cu toate acestea, la iepuri, după administrarea intravenoasă a unor doze de cel puțin 5 micrograme/kg și zi (aproximativ de 100 de ori mai mari decât doza clinică), latanoprost a cauzat toxicitate embriofetală, caracterizată prin incidența crescută a resorbției tardive, avort și greutate mică a fătului. Timololul nu a avut efecte asupra fertilității masculilor și femelelor la șobolani sau potențial teratogen la șoarece, șobolani și iepuri.

Toxicitate oculară

Administrarea oculară a Fixanpost picături oftalmice la animale de două ori pe zi timp de 28 de zile nu a demonstrat niciun efect toxic topic sau sistemic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxistearat de macroglicerol

Sorbitol

Macrogol

Carbomer

Edetat disodic

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După deschiderea plicului: a se utiliza recipientul unidoză în decurs de o lună.

După deschiderea recipientului unidoză: a se utiliza imediat și a se arunca recipientul unidoză după utilizare.

Recipientele unidoză nefolosite trebuie păstrate în plicul desfăcut pentru a fi protejate de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

A se ține recipientul unidoză în plic, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru precauții de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 recipiente unidoză (PEJD) ce conțin 0,2 ml picături oftalmice, soluție sunt ambalate în plic (polietilenă/aluminiu/poliester).

Mărimi de ambalaj: 30 (6x5) sau 90 (18x5) recipiente unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15097/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Septembrie 2018
Reînnoirea autorizației – Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul : <https://www.anm.ro/>.