

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fixaprost 50 μικρογραμμάρια/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια λατανοπρόστης και μηλεϊνική τιμολόλη που ισοδυναμεί με 5 mg τιμολόλης.

Μία σταγόνα περιέχει περίπου 1,5 μικρογραμμάρια λατανοπρόστης και 0,15 mg τιμολόλης.

#### Έκδοχο με γνωστή δράση

1 ml διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων περιέχει 50 mg πολυαιθυλενογλυκόλης γλυκερόλης υδροξυστεατικού εστέρα (πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογονωμένο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης.

Ελαφρώς κίτρινο και ιριδίζον διάλυμα, πρακτικά ελεύθερο σωματιδίων.

pH: 5,7 – 6,2

Οσμωτικότητα: 300-340 mOsmol/kg.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fixaprost ενδείκνυται σε ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων) για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (IOP) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και οφθαλμική υπέρταση, οι οποίοι ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στους χορηγούμενους τοπικά βήτα-αποκλειστές ή σε ανάλογα προσταγλανδίνης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

*Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)*

Η συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι μία οφθαλμική σταγόνα στον(στους) πάσχοντα(ες) οφθαλμό(ούς), μία φορά ημερησίως.

Σε περίπτωση που παραλειφθεί κάποια δόση, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση όπως αυτή έχει προγραμματιστεί. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία σταγόνα ημερησίως στον(στους) πάσχοντα(ες) οφθαλμό(ούς).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fixaprost σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί.

##### Τρόπος χορήγησης

Οφθαλμική χρήση.

Όπως συμβαίνει με όλες τις οφθαλμικές σταγόνες, για τη μείωση της ενδεχόμενης συστηματικής απορρόφησης, συνιστάται ο δακρυϊκός ασκός να συμπιέζεται στον έσω κανθό (απόφραξη δακρυϊκού

σημείου) για δύο λεπτά. Αυτό πρέπει να εκτελείται αμέσως μετά την ενστάλαξη της κάθε σταγόνας.

Οι φακοί επαφής πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων και μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον με διαφορά πέντε λεπτών.

Μία δόση περιέχει αρκετό διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων για τη θεραπεία και των δύο οφθαλμών.

Για μία χρήση μόνο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα στείρο διάλυμα που δεν περιέχει συντηρητικό. Το διάλυμα από έναν μεμονωμένο περιέκτη μίας δόσης προορίζεται να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα για χορήγηση στον(στους) πάσχοντα(ες) οφθαλμό(ούς). Δεδομένου ότι η στειρότητα δεν μπορεί να διατηρηθεί μετά το άνοιγμα του μεμονωμένου περιέκτη μίας δόσης, κάθε υπόλειμμα περιεχομένου πρέπει να απορρίπτεται αμέσως μετά τη χορήγηση.

*Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται:*

- να αποφεύγουν την επαφή μεταξύ του σταγονομετρικού ρύγχους και του οφθαλμού ή των βλεφάρων,
- να χρησιμοποιούν το διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μίας δόσης και να απορρίπτουν τον περιέκτη μίας δόσης μετά τη χρήση,
- να αποθηκεύουν τους μη ανοιγμένους περιέκτες μίας δόσης εντός του φακελίσκου.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Fixaprost αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Αντιδραστική νόσο των αεραγωγών, που περιλαμβάνει βρογχικό άσθμα ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή τρίτου βαθμού μη ελεγχόμενο με βηματοδότη, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία (σοκ).
- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Συστηματικές επιδράσεις

Όμοια με άλλους τοπικά χορηγούμενους οφθαλμικούς παράγοντες, το Fixaprost απορροφάται συστηματικά. Λόγω της παρουσίας της βήτα-αδρενεργικής ουσίας, τιμολόλης, ενδέχεται να εμφανιστούν οι ίδιοι τύποι καρδιαγγειακών, πνευμονικών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με συστηματικά χορηγούμενους βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές. Η συχνότητα εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται με τη συστηματική χορήγηση. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

##### Καρδιακές διαταραχές

Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους (π.χ. στεφανιαία αρτηριακή νόσο, στηθάγχη Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) που λαμβάνουν θεραπεία για την υπόταση με βήτα-αποκλειστές πρέπει να υποβάλλονται σε κριτική αξιολόγηση και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με άλλες δραστικές ουσίες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης αυτών των ασθενειών και για σημεία ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λόγω της αρνητικής επίδρασης στο χρόνο αγωγής, οι βήτα-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

Μετά από τη χορήγηση τιμολόλης, έχουν αναφερθεί καρδιακές αντιδράσεις και, σπάνια, θάνατος σχετιζόμενος με καρδιακή ανεπάρκεια.

#### Αγγειακές διαταραχές

Οι ασθενείς με σοβαρή περιφερική κυκλοφορική διαταραχή/διαταραχές (δηλ. σοβαρές μορφές νόσου Raynaud ή σύνδρομο Raynaud) πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος

Αναπνευστικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν θάνατο που οφείλεται σε βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ορισμένων οφθαλμικών βήτα-αποκλειστών. Το Fixarprost πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια/μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνο εφόσον το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου.

#### Υπογλυκαιμία/διαβήτης

Οι βήτα-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που μπορούν να υποστούν αυτόματη υπογλυκαιμία ή σε ασθενείς με αρρυθμιστο διαβήτη, καθώς οι βήτα-αποκλειστές μπορούν να καλύψουν τα σημεία και συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας.

#### Υπερθυρεοειδισμός

Οι βήτα-αποκλειστές μπορούν επίσης να καλύψουν τα σημεία υπερθυρεοειδισμού.

#### Παθήσεις του κερατοειδούς

Οι οφθαλμικοί βήτα-αποκλειστές ενδέχεται να προκαλέσουν ξηροφθαλμία. Οι ασθενείς με παθήσεις του κερατοειδούς πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

#### Άλλοι βήτα-αποκλειστές

Όταν η τιμολόλη χορηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν έναν συστηματικά χορηγούμενο βήτα-αποκλειστή, η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του συστηματικού βήτα-αποκλεισμού ενδέχεται να ενισχυθούν. Η ανταπόκριση αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία

Η τιμολόλη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Άλλα ανάλογα προσταγλανδινών

Η ταυτόχρονη χρήση δύο ή περισσότερων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδίνης ή παραγώγων προσταγλανδίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Κατά τη λήψη βήτα-αποκλειστών, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα ενδέχεται να εμφανίσουν μεγαλύτερη ανταπόκριση σε επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες πρόκλησης με αυτού του τύπου τα αλλεργιογόνα και να μην ανταποκρίνονται στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση αναφυλακτικών αντιδράσεων.

#### Αποκόλληση του χοριοειδούς

Με τη χορήγηση υδατικής κατασταλτικής θεραπείας (π.χ. τιμολόλης, ακεταζολαμίδης), μετά από διηθητικές επεμβάσεις, έχει αναφερθεί αποκόλληση του χοριοειδούς.

#### Χειρουργική αναισθησία

Παρασκευάσματα οφθαλμολογικών βήτα-αποκλειστών ενδέχεται να αναστείλουν τις επιδράσεις συστηματικά χορηγούμενων βήτα-αγωνιστών π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει τιμολόλη.

#### Μεταβολές στη χρώση της ίριδας

Η λατανοπρόστη μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα του οφθαλμού αυξάνοντας την ποσότητα της καφέ χρωστικής στην ίριδα. Όμοια με την εμπειρία με οφθαλμικές σταγόνες λατανοπρόστης,

παρατηρήθηκε αυξημένη χρώση της ίριδας στο 16-20% όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το προϊόν αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό για διάστημα μέχρι ενός έτους (βάσει φωτογραφιών). Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτών χρωμάτων, δηλ. πράσινο-καφέ, κίτρινο-καφέ ή μπλε/γκρι-καφέ και οφείλεται σε αυξημένη περιεκτικότητα μελανίνης στα στρωματικά μελανοκύτταρα της ίριδας. Χαρακτηριστικά, η καφέ χρωστική γύρω από την κόρη εξαπλώνεται κυκλοτερώς προς την περιφέρεια των πασχόντων οφθαλμών ωστόσο ολόκληρη η ίριδα ή τμήματα αυτής μπορούν να προσλάβουν πιο καφετί χρώμα. Σε ασθενείς με ομοιογενώς μπλε, γκρι, πράσινους ή καφέ οφθαλμούς, η αλλαγή αυτή παρατηρήθηκε σπάνια κατά τη διάρκεια των δύο ετών θεραπείας σε κλινικές δοκιμές με λατανοπρόστη.

Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας εξελίσσεται με αργό ρυθμό και μπορεί να μην είναι εμφανής για διάστημα πολλών μηνών έως ετών και δεν έχει συσχετισθεί με κανένα σύμπτωμα ή παθολογικές μεταβολές.

Καμία περαιτέρω αύξηση στην καφέ χρώση της ίριδας δεν έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας, ωστόσο η αλλαγή χρώματος που προκύπτει μπορεί να είναι μόνιμη.

Ούτε οι σπίλοι ούτε οι φακίδες της ίριδας επηρεάζονται από τη θεραπεία.

Συσσώρευση χρωστικής στο δοκιδωτό δίκτυο (trabecular meshwork) ή σε άλλο σημείο στον πρόσθιο θάλαμο δεν έχει παρατηρηθεί, ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται τακτικά και, ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί σε περίπτωση που προκύψει αυξημένη χρώση της ίριδας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να λάβουν γνώση για το ενδεχόμενο αλλαγής στο χρώμα των οφθαλμών τους. Η μονόπλευρη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ετεροχρωμία.

#### Μεταβολές στα βλέφαρα και στις βλεφαρίδες

Έχει αναφερθεί σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων, η οποία ενδέχεται να είναι αναστρέψιμη, σε σχέση με τη χρήση λατανοπρόστης.

Η λατανοπρόστη ενδέχεται σταδιακά να προκαλέσει μεταβολές στις βλεφαρίδες και τις επιδερμικές τρίχες (χνούδι) των βλεφάρων του υπό θεραπεία οφθαλμού. Αυτές οι μεταβολές περιλαμβάνουν αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων ή των τριχών, καθώς και ανάπτυξη των βλεφαρίδων σε λανθασμένη κατεύθυνση. Οι μεταβολές στις βλεφαρίδες είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

#### Γλαύκωμα

Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη εμπειρία με τη λατανοπρόστη σε φλεγμονώδες, νεοαγγειακό ή χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε μελαγχρωστικό γλαύκωμα. Η λατανοπρόστη εμφανίζει μικρή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει τεκμηριωμένη εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, συνιστάται η χρήση του Fixaprost να γίνεται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές έως ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

#### Ερπητική κερατίτιδα

Η λατανοπρόστη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας και πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις ενεργής κερατίτιδας από ιό του απλού έρπητα και σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ερπητικής κερατίτιδας που σχετίζεται ειδικότερα με ανάλογα προσταγλανδίνης.

#### Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οίδημα της ωχράς κηλίδας, συμπεριλαμβανομένου του κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λατανοπρόστη. Οι αναφορές αυτές παρατηρήθηκαν κυρίως σε αφακικούς ασθενείς, σε ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπισθίου περιφακίου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για οίδημα της ωχράς κηλίδας. Το Fixaprost πρέπει να

εφαρμόζεται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

#### Έκδοχα

Το Fixaprost περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλης γλυκερόλης υδροξυστεατικό εστέρα (πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογονωμένο) ο οποίος μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας για αυτό το έκδοχο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το Fixaprost.

Υπήρξαν αναφορές παράδοξων αυξήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από την ταυτόχρονη οφθαλμική χορήγηση δύο αναλόγων προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η χρήση δύο ή περισσότερων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδίνης, ή παραγώγων προσταγλανδίνης δεν συνιστάται.

Υπάρχει ενδεχόμενο για προσθετική δράση που προκαλεί υπόταση και/ή σαφή βραδυκαρδία όταν οφθαλμικό διάλυμα βήτα-αποκλειστή χορηγείται ταυτόχρονα με από του στόματος αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, βήτα-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης), γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικούς παράγοντες, γουανεθιδίνη.

Έχει αναφερθεί ενισχυμένος συστηματικός βήτα-αποκλεισμός (π.χ. μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με CYP2D6 αναστολείς (π.χ. κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) και τιμολόλη.

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις του συστηματικού βήτα-αποκλεισμού μπορεί να αυξηθούν όταν το Fixaprost χορηγείται σε ασθενείς, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν έναν από του στόματος χορηγούμενο βήτα-αδρενεργικό αποκλειστή και η χρήση δύο ή περισσότερων τοπικά χορηγούμενων βήτα-αδρενεργικών αποκλειστών δεν συνιστάται.

Μυδρίαση έχει περιστασιακά αναφερθεί, ως αποτέλεσμα ταυτόχρονης χρήσης οφθαλμολογικών βήτα-αποκλειστών και αδρεναλίνης (επινεφρίνης).

Η υπερτασική αντίδραση στην απότομη διακοπή της χορήγησης κλονιδίνης μπορεί να ενισχυθεί με τη λήψη βήτα-αποκλειστών.

Οι βήτα-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν την υπογλυκαιμική δράση των αντιδιαβητικών παραγόντων. Οι βήτα-αποκλειστές μπορούν να καλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

##### *Λατανοπρόστη*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση λατανοπρόστης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

##### *Τιμολόλη*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση τιμολόλης σε έγκυες γυναίκες. Η τιμολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν κρίνεται σαφώς απαραίτητο. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Επιδημιολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν επιδράσεις δυσπλασίας, ωστόσο παρουσιάζουν έναν κίνδυνο καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης όταν βήτα-αποκλειστές χορηγούνται από του στόματος. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημεία και συμπτώματα βήτα-αποκλεισμού (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) σε νεογνά όταν έχουν χορηγηθεί βήτα-αποκλειστές μέχρι τον τοκετό. Εάν το Fixaprost χορηγείται μέχρι τον τοκετό, το νεογνό πρέπει να

παρακολουθείται με προσοχή τις πρώτες ημέρες της ζωής του.

Επομένως το Fixarprost δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 5.3).

#### Θηλασμός

Οι βήτα-αποκλειστές απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, για θεραπευτικές δόσεις οφθαλμικών σταγόνων τιμολόλης, δεν είναι πιθανό να ανευρεθεί στο μητρικό γάλα ποσότητα επαρκής ώστε να προκαλέσει κλινικά συμπτώματα βήτα-αποκλεισμού στο βρέφος. Για μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Η λατανοπρόστη και οι μεταβολίτες της μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα. Επομένως το Fixarprost δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που θηλάζουν.

#### Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν έχει βρεθεί καμία επίδραση ούτε της λατανοπρόστης ούτε της τιμολόλης στην ανδρική ή στην γυναικεία γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Fixarprost έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να προκαλέσει παροδικά θάμβος της όρασης. Έως ότου αυτό αποδράμει, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όσον αφορά στη λατανοπρόστη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην πλειονότητά τους σχετίζονται με το οφθαλμικό σύστημα. Σε δεδομένα από τη φάση επέκτασης των πιλοτικών δοκιμών του προϊόντος αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό, το 16-20% των ασθενών ανέπτυξε αυξημένη χρώση της ίριδας, η οποία μπορεί να είναι μόνιμη. Σε μία ανοιχτή μελέτη ασφάλειας της λατανοπρόστης διάρκειας 5 ετών, το 33% των ασθενών ανέπτυξε χρώση της ίριδας (βλ. παράγραφο 4.4). Άλλες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά παροδικές και συμβαίνουν κατά τη χορήγηση της δόσης. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της τιμολόλης είναι συστηματικής φύσης, και περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρογχόσπασμο και αλλεργικές αντιδράσεις.

Όπως άλλα τοπικά εφαρμοζόμενα οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τιμολόλη απορροφάται από τη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με τους συστηματικούς βήτα-αποκλειστές. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι μειωμένη σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται για την κατηγορία των οφθαλμικών βήτα-αποκλειστών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με το προϊόν αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό παρατίθενται παρακάτω.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης, ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές

<b>Κατηγορία/Οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Συχνές <math>\geq 1/100</math> έως <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Όχι συχνές <math>\geq 1/1.000</math> έως <math>&lt; 1/100</math></b>
-----------------------------------	---	--	---

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Υπέρχρωση της ίριδας	Πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού (που περιλαμβάνει αίσθηση νυγμού, αίσθηση καύσου, αίσθηση κνησμού, αίσθηση ξένου σώματος)	Διαταραχές του κερατοειδούς, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, υπεραιμία του οφθαλμού, θάμβος όρασης, δακρύρροια αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα, κνησμός

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ειδικά με τη χρήση των επιμέρους συστατικών του Fixarprost είτε σε κλινικές μελέτες, σε αυθόρμητες αναφορές ή στη διαθέσιμη βιβλιογραφία.

Όσον αφορά στη λατανοπρόστη, αυτές είναι:

#### **Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών 2: Λατανοπρόστη**

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ερπητική κερατίτιδα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Μεταβολές στις βλεφαρίδες και τις επιδερμικές τρίχες (χνούδι) των βλεφάρων (αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων), στικτή κερατίτιδα, περικογχικό οίδημα, ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας συμπεριλαμβανομένου του κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας, ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, οίδημα του κερατοειδούς, διάβρωση του κερατοειδούς, τριχίαση, κύστη της ίριδας, φωτοφοβία, περικογχικές και βλεφαρικές μεταβολές που οδηγούν σε εμβάθυνση των βλεφαρικών αυλακώσεων, οίδημα των βλεφάρων, εντοπισμένη δερματική αντίδραση των βλεφάρων, ψευδοπεμφιγοειδές του επιπεφυκότα του οφθαλμού, σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη, στηθάγχη ασταθής, αίσθημα παλμών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχικό άσθμα, επιδείνωση βρογχικού άσθματος, δύσπνοια

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Θωρακικό άλγος

Όσον αφορά στην τιμολόλη, αυτές είναι:

### **Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών 3: Μηλεϊνική Τιμολόλη (οφθαλμική χορήγηση)**

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, κνίδωση, εντοπισμένο και γενικευμένο εξάνθημα, κνησμό
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Απώλεια μνήμης, αϋπνία, κατάθλιψη, εφιάλτες, ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλική ισχαιμία, ζάλη, αυξήσεις στα σημεία και συμπτώματα της μυσθένειας gravis, παραισθησία, κεφαλαλγία, συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	Αποκόλληση του χοριοειδούς μετά από διηθητική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4), διάβρωση του κερατοειδούς, κερατίτιδα, διπλωπία, μειωμένη ευαισθησία του κερατοειδούς, σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού (π.χ. αίσθηση καύσου, νυγμού, κνησμού, δακρύρροια και ερυθρότητα), ξηροφθαλμία, πτώση του βλεφάρου, βλεφαρίτιδα, θάμβος όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, κολλοκοιλιακός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θωρακικό άλγος, αρρυθμία, βραδυκαρδία, οίδημα, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Κρύα χέρια και πόδια, υπόταση, φαινόμενο Raynaud
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο που προκαλεί βρογχόσπασμο), βήχας, δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ξηροστομία, δυσγευσία, δυσπεψία, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του	Δερματικό εξάνθημα, εξάνθημα



<b>Κατηγορία/Οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
υποδόριου ιστού	παρόμοιο με αυτό της ψωρίασης, παρόξυνση της ψωρίασης, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σεξουαλική δυσλειτουργία, μειωμένη γενετήσια ορμή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, κόπωση

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Ελλάδα:**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος:**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στον άνθρωπο όσον αφορά στην υπερδοσολογία με Fixaprost.

#### Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της συστηματικής υπερδοσολογίας με τιμολόλη είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και καρδιακή ανακοπή.

Εκτός από τον οφθαλμικό ερεθισμό και την υπεραιμία του επιπεφυκότα καμία άλλη οφθαλμική ή συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί από υπερδοσολογία με λατανοπρόστη.

#### Θεραπεία

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν συμπτώματα από υπερδοσολογία, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Σε περίπτωση που ληφθεί τυχαία από του στόματος οι ακόλουθες πληροφορίες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες:

Μελέτες έδειξαν ότι η δύλιση της τιμολόλης δεν ήταν άμεση.

Πλύση στομάχου όπου χρειάζεται.

Η λατανοπρόστη μεταβολίζεται εκτενώς κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης μέσω του ήπατος. Η ενδοφλέβια έγχυση 3 μικρογραμμαρίων/kg σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο

η δόση των 5,5-10 μικρογραμμαρίων/kg προκάλεσε ναυτία, κοιλιακό πόνο, ζάλη, κόπωση, εξάψεις και εφίδρωση. Τα φαινόμενα αυτά ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και εξαφανίστηκαν χωρίς θεραπεία, εντός 4 ωρών μετά τη διακοπή της έγχυσης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά – βήτα-αποκλειστές – συνδυασμοί τιμολόλης, κωδικός ATC: S01ED51

#### Μηχανισμός δράσης

Το Fixaprost αποτελείται από δύο συστατικά: λατανοπρόστη και μηλεϊνική τιμολόλη. Τα δύο συστατικά αυτά μειώνουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (IOP) με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και η συνδυασμένη επίδραση προκαλεί επιπρόσθετη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε σύγκριση με οποιοδήποτε από τα συστατικά όταν χορηγείται μόνο του.

Η λατανοπρόστη, ανάλογο της προσταγλανδίνης F<sub>2a</sub>, είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoïd FP που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αυξημένη ραγοειδοσκληρική εκροή. Επιπλέον, κάποια αύξηση στην ευκολία της εκροής (μείωση στην αντίσταση της δοκιδωτής εκροής) έχει αναφερθεί στον άνθρωπο. Η λατανοπρόστη δεν εμφανίζει σημαντικό αποτέλεσμα στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού, στον φραγμό αίματος υδατοειδούς ή στην ενδοφθάλμια αιματική κυκλοφορία. Η χρόνια θεραπεία με λατανοπρόστη σε οφθαλμούς πιθήκων που είχαν υποστεί εξωπεριφακική αφαίρεση του φακού δεν επηρέασε τα αμιφβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία, όπως διαπιστώθηκε από αγγειογραφία με φλουορεσκεΐνη. Η λατανοπρόστη δεν προκάλεσε διαρροή φλουορεσκεΐνης στο οπίσθιο ημιμόριο σε ψευδοφακικούς ανθρώπινους οφθαλμούς κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιας θεραπείας.

Η τιμολόλη είναι ένας βήτα-1 και βήτα-2 (μη-εκλεκτικός) αποκλειστής αδρενεργικών υποδοχέων που δεν έχει σημαντική ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, άμεση μυοκαρδιακή κατασταλτική ή μεμβρανο-σταθεροποιητική δράση. Η τιμολόλη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση μειώνοντας τον σχηματισμό υδατοειδούς στο ακτινωτό επιθήλιο.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει τεκμηριωθεί σαφώς, ωστόσο η αναστολή της αυξημένης σύνθεσης της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP) που προκαλείται από την ενδογενή βήτα-αδρενεργική διέγερση θεωρείται πιθανή. Η τιμολόλη δεν έχει βρεθεί να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαπερατότητα του φραγμού αίματος - υδατοειδούς σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε κουνέλια, η τιμολόλη δεν είχε επίδραση στην τοπική οφθαλμική ροή του αίματος μετά από χρόνια θεραπεία.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Κλινικές επιδράσεις*

Σε μελέτες προσδιορισμού της πλέον κατάλληλης δοσολογίας, το προϊόν αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στη μέση ημερήσια ενδοφθάλμια πίεση σε σύγκριση με τη λατανοπρόστη και την τιμολόλη που χορηγήθηκαν μια φορά την ημέρα ως μονοθεραπεία. Σε δύο καλά ελεγχόμενες, διπλά τυφλές διάρκειας έξι μηνών κλινικές μελέτες, η επίδραση του προϊόντος αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της λατανοπρόστης και της τιμολόλης όταν χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ενδοφθάλμια πίεση τουλάχιστον 25 mm Hg ή υψηλότερη. Μετά από θεραπεία 2-4 εβδομάδων με τιμολόλη (μέση μείωση στην ενδοφθάλμια πίεση από την εισαγωγή στη μελέτη κατά 5 mm Hg), επιπρόσθετες μειώσεις κατά 3,1, 2,0 και 0,6 mm Hg παρατηρήθηκαν στη μέση ημερήσια ενδοφθάλμια πίεση μετά από 6 μήνες θεραπείας με το προϊόν αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό, τη λατανοπρόστη και την τιμολόλη (δύο φορές ημερησίως), αντίστοιχα. Η επίδραση του προϊόντος αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό στη μείωση της ενδοφθάλμιας

πίεσης διατηρήθηκε για διάστημα 6 μηνών στις μελέτες που συνεχίστηκαν με ανοιχτή χορήγηση του φαρμάκου.

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χορήγηση της δόσης το βράδυ πιθανόν να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, συγκριτικά με την πρωινή χορήγηση της δόσης. Ωστόσο, όταν εξετάζεται ενδεχόμενη σύσταση για χορήγηση της δόσης είτε το πρωί είτε το βράδυ, πρέπει να δίνεται επαρκής προσοχή στον τρόπο ζωής του ασθενούς και την πιθανή του συμμόρφωση.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι στην περίπτωση μη επαρκούς αποτελεσματικότητας του σταθερού συνδυασμού, αποτελέσματα μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση μη σταθερού συνδυασμού τιμολόλης δύο φορές ημερησίως και λατανοπρόστης μια φορά ημερησίως, μπορεί να εξακολουθεί να είναι αποτελεσματική.

Η έναρξη της δράσης του προϊόντος αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό γίνεται εντός μίας ώρας και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός έξι έως οκτώ ωρών. Ικανοποιητική μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης έχει δειχθεί μέχρι και 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης μετά από πολλαπλές θεραπείες.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Fixaprost χωρίς συντηρητικό αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον ερευνητή διάρκειας 3 μηνών μελέτη συγκριτικά με το προϊόν αναφοράς λατανοπρόστης/τιμολόλης 50 μικρογραμμάρια/5 mg ανά ml με συντηρητικό σε 242 ασθενείς με οφθαλμική υπέρταση ή γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, που είχαν επιβεβαιωθεί ως μη επαρκώς ελεγχόμενες με μονοθεραπεία. Πριν από την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ρυθμίστηκαν από το προϊόν αναφοράς ή τα γενόσημα φάρμακα (σταθερός συνδυασμός λατανοπρόστης/τιμολόλης 50 μικρογραμμάρια/5 mg ανά ml οφθαλμικών σταγόνων με συντηρητικό) για τουλάχιστον 2 μήνες. Η κύρια μεταβλητή της αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή από την έναρξη, της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης (IOP) την Ημέρα 84.

Την Ημέρα 84, ο μέσος όρος της μεταβολής από την έναρξη της ενδοφθάλμιας πίεσης ήταν - 0,49 mmHg με το Fixaprost, και ήταν παρόμοιος με αυτόν του προϊόντος αναφοράς λατανοπρόστης/τιμολόλης 50 μικρογραμμάρια/5 mg ανά ml με συντηρητικό.

Επιδείνωση οφθαλμού (πληθυσμός mITT)		Fixaprost	Προϊόν Αναφοράς
Έναρξη θεραπείας (Ημέρα 0)	n Μέσος όρος ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
Ημέρα 84	n Μέσος όρος ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Μέσος όρος μεταβολής (Ημέρα 0 – Ημέρα 84)	n Μέσος όρος ± 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]
Στατιστική ανάλυση	Προσαρμοσμένη διαφορά μέσου όρου ± SE [95% CI]	<b>0,01 ± 0,25</b> <b>[-0,48, 0,50]</b>	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός ασθενών στην ομάδα θεραπείας, mITT = τροποποιημένη πρόθεση για θεραπεία, n = αριθμός ασθενών με δεδομένα, SE = τυπικό σφάλμα, SD = τυπική απόκλιση

Αυτή η μελέτη διάρκειας 3 μηνών έδειξε ότι δεν αναγνωρίστηκαν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες για το Fixaprost πέραν αυτών που ήταν ήδη καλά τεκμηριωμένες με το προϊόν αναφοράς λατανοπρόστης/τιμολόλης με χλωριούχο βενζαλκόνιο ως συντηρητικό. Το Fixaprost συσχετίστηκε με λιγότερα αντικειμενικά συμπτώματα κατά την ενστάλαξη την Ημέρα 84 (ερεθισμός/αίσθηση καύσου/αίσθηση νυγμού: 20,5% έναντι 41,8%, p<0,001, κνησμός: 4,9% έναντι 13,9%, p=0,010) καθώς και με αντικειμενικά συμπτώματα καθ' όλη την ημέρα ανεξαρτήτως της ενστάλαξης

(ερεθισμός/αίσθηση καύσου/αίσθηση νυγμού: 7,4% έναντι 12,7%,  $p=0,094$ , κνησμός: 1,6% έναντι 13,6%,  $p<0,001$ ) συγκριτικά με το προϊόν αναφοράς.

Με μία συχνότητα εμφάνισης, όχι συχνές, παρατηρήθηκαν λίγες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ήδη ευρέως γνωστές για την τιμολόλη: δυσγευσία, αρρυθμία και κόπωση, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με το προϊόν αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό (βλ. παράγραφο 4.8).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Λατανοπρόστη

#### *Απορρόφηση*

Η λατανοπρόστη είναι προφάρμακο ισοπροπυλικού εστέρα, το οποίο είναι αδρανές ως έχει, αλλά μετά από υδρόλυση από εστεράσες στον κερατοειδή χιτώνα σε οξύ της λατανοπρόστης καθίσταται βιολογικά δραστικό. Το προφάρμακο εμφανίζει καλή απορρόφηση μέσω του κερατοειδούς χιτώνα και ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό υδρολύεται κατά τη διάρκεια της διέλευσής του μέσω του κερατοειδούς χιτώνα.

#### *Κατανομή*

Κλινικές μελέτες στον άνθρωπο καταδεικνύουν ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο υδατοειδές υγρό, περίπου 15-30 ng/ml επιτυγχάνεται σε διάστημα περίπου 2 ωρών μετά την τοπική χορήγηση αποκλειστικά της λατανοπρόστης. Μετά από τοπική εφαρμογή σε πιθήκους, η λατανοπρόστη κατανέμεται κυρίως στο πρόσθιο τμήμα, στον επιπεφυκότα και στα βλέφαρα.

Το οξύ της λατανοπρόστης εμφανίζει κάθαρση από το πλάσμα της τάξης των 0,40 l/h/kg και μικρό όγκο κατανομής, 0,16 l/kg, με αποτέλεσμα βραχύ χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, 17 λεπτών. Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του οξέος της λατανοπρόστης είναι 45%. Το οξύ της λατανοπρόστης εμφανίζει δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 87%.

#### *Βιομετασχηματισμός και αποβολή*

Στην πράξη, δεν πραγματοποιείται μεταβολισμός του οξέος της λατανοπρόστης στον οφθαλμό. Ο κύριος μεταβολισμός λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Οι κυριότεροι μεταβολίτες, οι μεταβολίτες 1,2-dinor και 1,2,3,4-tetranor ασκούν ελάχιστη ή καθόλου βιολογική δράση σε μελέτες σε ζώα και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

### Τιμολόλη

#### *Απορρόφηση και κατανομή*

Η μέγιστη συγκέντρωση τιμολόλης στο υδατοειδές υγρό επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά την τοπική εφαρμογή των οφθαλμικών σταγόνων. Μέρος της δόσης απορροφάται συστηματικά και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξης του 1 ng/ml επιτυγχάνεται 10-20 λεπτά μετά την τοπική εφαρμογή μιας οφθαλμικής σταγόνας στον κάθε οφθαλμό μία φορά ημερησίως (300 μικρογραμμάρια ημερησίως).

#### *Βιομετασχηματισμός*

Ο χρόνος ημιζωής της τιμολόλης στο πλάσμα είναι περίπου 6 ώρες. Η τιμολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ.

#### *Αποβολή*

Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα μαζί με κάποια ποσότητα αμετάβλητης τιμολόλης.

### Προϊόν αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό

#### *Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις*

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της λατανοπρόστης και της τιμολόλης, παρόλο που παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια αύξηση στη συγκέντρωση του οξέος της λατανοπρόστης στο υδατοειδές υγρό 1-4 ώρες μετά τη χορήγηση του προϊόντος αναφοράς συνδυασμού λατανοπρόστης/τιμολόλης με συντηρητικό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το οφθαλμικό καθώς και το συστηματικό προφίλ ασφάλειας των ξεχωριστών συστατικών έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε οφθαλμική ή συστηματική επίδραση σε κουνέλια που έλαβαν τοπική θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό ή με ταυτόχρονη χορήγηση οφθαλμικών διαλυμάτων λατανοπρόστης και τιμολόλης. Οι μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης με καθ' ένα από τα συστατικά δεν αποκαλύπτουν κανέναν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Η λατανοπρόστη δεν επηρέασε την ίαση της πληγής στον κερατοειδή του οφθαλμού του κουνελιού, ενώ η τιμολόλη ανέστειλε τη διαδικασία στον οφθαλμό του κουνελιού και του πιθήκου όταν χορηγήθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα από μία φορά ημερησίως.

Για τη λατανοπρόστη, δεν έχει τεκμηριωθεί καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων και κανένα δυνητικό τερατογένεσης σε αρουραίους και σε κουνέλια. Δεν παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων έως και 250 μικρογραμμάρια/κιλό σωματικού βάρους ημερησίως. Ωστόσο, η λατανοπρόστη προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα, που χαρακτηρίστηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καθυστερημένης επαναρρόφησης και αποβολής καθώς και από μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, σε κουνέλια, με ενδοφλέβιες δόσεις των 5 μικρογραμμάρια/κιλό σωματικού βάρους ημερησίως (περίπου το 100πλάσιο της κλινικής δόσης) και άνω. Η τιμολόλη δεν έδειξε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ή δυνητικό τερατογόνου δράσης σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια.

#### *Οφθαλμική τοξικότητα*

Οφθαλμική χορήγηση των οφθαλμικών σταγόνων Fixaprost σε ζώα δύο φορές ημερησίως για 28 ημέρες δεν κατέδειξε κάποια τοπική ή συστηματική τοξική επίδραση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυαιθυλενογλυκόλης γλυκερόλης υδροξυστεατικός εστέρας  
Σορβιτόλη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Καρβομερή  
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας  
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα του φακελίσκου: χρησιμοποιήστε τον περιέκτη μίας δόσης εντός 1 μηνός.

Μετά το άνοιγμα του περιέκτη μίας δόσης: χρησιμοποιήστε αμέσως και απορρίψτε τον περιέκτη μίας δόσης μετά τη χρήση.

Οι μη χρησιμοποιημένοι περιέκτες μίας δόσης πρέπει να φυλάσσονται εντός του ανοιγμένου φακελίσκου για να προστατεύονται από το φως.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Διατηρήστε τον περιέκτη μίας δόσης στον φακελίσκο για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

5 περιέκτες μίας δόσης (LDPE) που περιέχουν 0,2 ml διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων συσκευασμένοι σε φακελίσκο (πολυαιθυλένιο/αλουμίνιο/πολυεστέρας).

Μεγέθη συσκευασίας: 30 (6x5) ή 90 (18x5) περιέκτες μίας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Για την Ελλάδα: 4384/18/21-01-2019

Για την Κύπρο:

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Για την Ελλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21-01-2019

Για την Κύπρο:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Για την Ελλάδα:

Για την Κύπρο:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο:

Για την Ελλάδα/Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων:

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Για την Κύπρο/Φαρμακευτικές Υπηρεσίες:

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).