

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

XALACOM 0,05 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml kapljic za oko, raztopine, vsebuje 0,05 mg latanoprost in 5 mg timolola v obliki 6,8 mg timololijevega maleata.

Ena kapljica vsebuje približno 0,0015 mg latanoprost in 0,15 mg timolola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

1 ml kapljic za oko, raztopine, vsebuje 0,2 mg benzalkonijevega klorida

1 ml kapljic za oko, raztopine, vsebuje 6,3 mg fosfatov v obliki natiijevega hidrogenfosfata (E 339) in natrijevega dihidrogenfosfat monohidrata (E 339).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje povišanega očesnega tlaka pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo, pri katerih zdravljenje s topikalnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali prostaglandinskimi analogi ni zadovoljivo znižalo očesnega tlaka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočeni odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan ob istem času.

Če bolnik odmerek izpusti, nadaljuje z normalnim odmerkom naslednji dan. Odmerek ne sme presegati ene kapljice zdravila v obolelo oko (oboleli očesi) na dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xalacom pri otrocih in mladostnikih nista bili raziskani.

Način uporabe

Kontaktne leče je treba pred uporabo kapljic za oko odstraniti, po 15 minutah pa se jih lahko ponovno vstavi.

V primeru, da bolnik uporablja več topikalnih zdravil za oči, mora upoštevati časovni razmik vsaj 5 minut med uporabo posameznih zdravil.

Če bolnik pritisne na nazolakrimalni kanal ali zapre veko za 2 minuti, je sistemska absorpcija zmanjšana. Tako so lahko sistemski neželeni učinki manj pogosti, lokalno delovanje pa je lahko okrepljeno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Xalacom je kontraindicirano pri bolnikih:

- z reaktivnimi boleznimi dihal, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi in hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- s sinusno bradikardijo, sindromom bolnega sinusnega vozla, sinuatrialnim blokom, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, ki ni uravnavan s srčnim spodbujevalnikom, srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom,
- s preobčutljivostjo na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemske učinki

Podobno kot ostale očesne učinkovine, ki se uporabljajo topikalno, se tudi zdravilo Xalacom absorbira v sistemske krvne obtoke. Zaradi beta-adrenergične učinkovine, timolola, lahko pride do enakih kardiovaskularnih, pulmonalnih ter drugih neželenih učinkov kot pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po lokalni uporabi na obeh je manjša kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino pectoris in srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kritično oceniti in premisliti o zdravljenju z drugimi učinkovinami. Bolnike s kardiovaskularnimi boleznimi je treba opazovati glede znakov poslabšanja teh bolezni in neželenih učinkov.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom prve stopnje uporabljati previdno.

Po uporabi timolola so poročali o neželenih učinkih v povezavi s srcem ter redko o smrtnih primerih, povezanih s srčnim popuščanjem.

Žilne bolezni

Bolnike s hudimi motnjami periferne cirkulacije (npr. hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je treba zdraviti previdno.

Bolezni dihal

Po uporabi nekaterih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so poročali o respiratornih reakcijah, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo. Zdravilo Xalacom je treba pri bolnikih z blago ali zmerno hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo uporabljati previdno in le, če pričakovana korist odtehta morebitna tveganja.

Hipoglikemija/diabetes

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontani hipoglikemiji, ali pri bolnikih, ki imajo labilno sladkorno bolezen, ker lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi znake hipertiroidizma.

Bolezni roženice

Oftalmični antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhost oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Učinek na očesni tlak ali znani učinki sistemske blokade adrenergičnih receptorjev beta se lahko povečajo, če se timolol uporablja pri bolnikih, ki že jemljejo sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Pri teh bolnikih je treba skrbno spremljati odziv na zdravljenje. Uporaba dveh topikalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktične reakcije

Med uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko pri bolnikih z anamnezo atopije ali hudih anafilaktičnih reakcij na različne alergene pride do močnejšega odziva na ponavljajoče se izpostavljanje tem alergenom ter odsotnost odziva na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo pri zdravljenju anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

V povezavi z uporabo zaviralcev nastajanja prekatne vodke (npr. timolola, acetazolamida) so poročali o odstopu žilnice po filtracijskih operacijah.

Anestezija med kirurškimi posegi

Oftalmični antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo beta-agonistične učinke, npr. adrenalina. Anestezilog mora biti obveščen, da bolnik uporablja timolol.

Sočasno uporabljana zdravila

Pri timololu lahko pride do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (glejte tudi poglavje 4.5).

Drugi analogi prostaglandina

Sočasna uporaba dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali njegovih derivatov ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Spremembe pigmentacije šarenice

Latanoprost lahko postopoma spremeni barvo šarenice zaradi kopičenja rjavega pigmenta v šarenici. Podobno kot pri kapljicah za oko z latanoprostom so na osnovi fotografij povečano pigmentacijo šarenice opazili pri 16-20 % vseh bolnikov, ki so se do enega leta zdravili z zdravilom Xalacom. Ta učinek so pretežno opazili pri bolnikih s pisano barvo šarenice (npr. zeleno-rjavo, rumeno-rjavo ali modro/sivo-rjavo) in je posledica povečane vsebnosti melanina v melanocitih strome šarenice. Značilno je, da se rjava pigmentacija širi okrog roba zenice koncentrično proti periferiji šarenice obolelega očesa, lahko pa celotna šarenica ali njeni deli postanejo bolj rjavkasti. Pri bolnikih s homogeno barvo oči (modro, sivo, zeleno ali rjavo) so v dveh letih kliničnih preskušanj z latanoprostom tako spremembo opazili le redko.

Sprememba barve šarenice nastopa počasi, lahko je neopazna več mesecev ali let in ni povezana s simptomi ali patološkimi spremembami.

Po prekinitvi zdravljenja niso opazili nadaljnjega kopičenja rjavega pigmenta v šarenici, vendar je lahko sprememba barve trajna.

V času zdravljenja niso opazili vpliva na nevuse ali pigmentne pege na šarenici.

Prav tako niso opazili kopičenja pigmenta v trabekulumu ali kjerkoli drugje v sprednjem prekatu, vendar je potrebno bolnike redno pregledovati in glede na klinično sliko zdravljenje morda tudi prekiniti, če se pigmentacija šarenice poveča.

Pred zdravljenjem je potrebno bolnike seznaniti z možnostjo spremembe barve oči. Zdravljenje enega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo.

Spremembe veke in trepalnic

Pri uporabi latanoprost so poročali o potemnitvi kože na vekah, ki je lahko reverzibilna.

Latanoprost lahko postopoma spremeni trepalnice in dlačice na zdravljenem očesu; med takšnimi spremembami so podaljšanje, zadebelitev, potemnitev ali zvečano število trepalnic ali dlačic ter napačna smer rasti trepalnic. Spremembe trepalnic so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Glavkom

Pri vnetnem glavkomu, neovaskularnem ali kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, pri glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu izkušenj z latanoprostom ni. Latanoprost ne učinkuje ali le malo učinkuje na zenico, vendar izkušenj pri akutnih napadih glavkoma z zaprtim zakotjem ni. Dokler ni na voljo več izkušenj, je potrebno zdravilo Xalacom pri teh boleznih uporabljati previdno.

Herpetični keratitis

Pri bolnikih z anamnezo herpetičnega keratitisa je treba latanoprost uporabljati previdno. Uporaba latanoprost se odsvetuje pri bolnikih, ki imajo aktivno okužbo z virusom herpes simpleks, in pri bolnikih z anamnezo ponavljajočega se herpetičnega keratitisa, specifično povezanega z uporabo analogov prostaglandina.

Makularni edem

Med zdravljenjem z latanoprostom so poročali o makularnem edemu, vključno s cistoidnim makularnim edemom. Ta poročila se nanašajo večinoma na afakične bolnike, psevdofakične bolnike z rupturo zadnje lečne ovojnice ali bolnike z znanimi dejavniki tveganja za makularni edem. Pri takih bolnikih je treba zdravilo Xalacom uporabljati previdno.

Uporaba kontaktnih leč

Zdravilo Xalacom vsebuje benzalkonijev klorid, ki se lahko absorbira v mehke kontaktne leče in lahko spremeni barvo kontaktnih leč, zato jih je treba pred vkapanjem zdravila Xalacom odstraniti, po 15 minutah pa se jih lahko ponovno vstavi (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Xalacom vsebuje fosfate in benzalkonijev klorid

Če ima bolnik hudo poškodbo roženice lahko fosfati v zelo redkih primerih privedejo do kalcifikacije roženice (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Xalacom vsebuje benzalkonijev klorid, ki je v oftalmičnih zdravilih pogosto uporabljen kot konzervans. Opisano je, da benzalkonijev klorid povzroča točkasto keratopatijo in/ali toksično ulcerativno keratopatijo, da lahko draži oko, povzroča simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice in povzroči spremembo barve mehkih kontaktnih leč. Med pogosto ali dolgotrajno uporabo zdravila Xalacom pri bolnikih s suhimi očmi in boleznimi, ki prizadenejo roženico, je potrebno pozorno spremljanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Opisani so primeri paradoksnega zvišanja očesnega tlaka po sočasni oftalmični uporabi dveh prostaglandinskih analogov. Zato uporaba dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali njegovih derivatov ni priporočena.

Sočasna uporaba očesnih kapljic, ki vsebujejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, ter peroralnih zaviralcev kalcijevih kanalčkov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmikov (vključno z amiodaronom), glikozidov digitalisa, parasimpatikomimetikov ali gvanetidina lahko povzroči aditiven učinek, ki se kaže kot hipotenzija in/ali izrazita bradikardija.

Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP2D6 (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin) in timolola so poročali o okrepljeni sistemski blokadi adrenergičnih receptorjev beta (npr. zmanjšana srčna frekvenca, depresija).

Učinek na očesni tlak ali znani učinki sistemske blokade adrenergičnih receptorjev beta se lahko povečajo, če zdravilo Xalacom dobijo bolniki, ki že jemljejo peroralne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta; uporaba dveh ali več topikalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočena.

Pri sočasni uporabi oftalmičnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina so občasno poročali o midriazi.

Hipertenzivna reakcija na nenadno ukinitvev klonidina se lahko v času jemanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta okrepi.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko okrepijo hipoglikemični učinek antidiabetičnih zdravil. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Latanoprost

Ni zadostnih podatkov o uporabi latanoprost pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Timolol

Ni zadostnih podatkov o uporabi timolola pri nosečnicah. Timolola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov, pokazale pa so tveganje za intrauterini zastoj v rasti pri peroralni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so, kadar se je antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljalo do poroda, pri novorojenčkih opazili znake in simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardija, hipotenzija, dihalna stiska in hipoglikemija). Če se zdravilo Xalacom uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno spremljati.

Iz teh razlogov se zdravila Xalacom med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bi bile v materinem mleku prisotne zadostne količine, ki bi pri dojenčku povzročile klinične simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Latanoprost in njegovi metaboliti lahko prehajajo v materino mleko. Iz teh razlogov se zdravila Xalacom med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V študijah na živalih latanoprost in timolol nista imela vpliva na plodnost samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po vkapanju v oko lahko kapljice povzročijo prehodno zameglitev vida. Dokler le-ta ne mine, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov latanoprost je povezana z očmi. Po podatkih podaljšane faze ključnih preskušanj zdravila Xalacom se je povečala pigmentacija šarenice, ki je lahko trajna, pojavila pri 16-20 % bolnikov. V odprti 5-letni študiji varnosti latanoprost se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Drugi neželeni učinki na očeh so praviloma prehodni in se pojavijo neposredno po uporabi odmerka. Večina najresnejših neželenih učinkov timolola pa je sistemskih; med njimi so bradikardija, aritmija, kongestivno srčno popuščanje, bronhospazem in alergijske reakcije.

Kot druga lokalno uporabljena oftalmična zdravila se tudi timolol absorbira v sistemski krvni obtok. To lahko povzroči neželene učinke, kakršne opazimo pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po lokalni uporabi na očeh je manjša kot pri sistemski uporabi. Našteti neželeni učinki vključujejo tiste, ki so jih opazili pri oftalmičnih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta.

Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih z zdravilom Xalacom, so navedeni spodaj.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih z zdravilom Xalacom

Organski sistem	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Bolezni živčevja			glavobol
Očesne bolezni	hiperpigmentacija šarenice	bolečina v očeh, draženje očesa (vključno z zbadanjem, pekočim občutkom, srbenjem,	spremembe na roženici, konjunktivitis, blefaritis, hiperemija očesa, zamegljen vid, močnejše solzenje

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1,000 do < 1/100)
		občutkom tujka v očesu)	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, pruritus

V kliničnih preskušanjih, spontanih poročilih oz. razpoložljivi literaturi so poročali o dodatnih neželenih učinkih, specifičnih za posamezno učinkovino zdravila Xalacom.

Za latanoprost so to:

Preglednica neželenih učinkov 2: latanoprost

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	herpetični keratitis
Bolezni živčevja	omotica
Očesne bolezni	spremembe trepalnic in dlačic (podaljšanje, zadebelitev, močnejše obarvanje in povečanje števila), točkasti keratitis, periorbitalni edem, iritis, uveitis, makularni edem, vključno s cistoidnim makularnim edemom, suho oko, keratitis, edem roženice, erozija roženice, trihiza, cista šarenice, fotofobija, periorbitalne spremembe in spremembe veke, ki povzročijo poglobitev sulkusa očesne veke, lokalizirana kožna reakcija na vekah, psevdopemfigoid očesne veznice ⁺ , potemnitev kože na vekah
Srčne bolezni	angina pectoris, nestabilna angina pectoris, palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	astma, poslabšanje astme, dispneja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina v prsih

⁺ Je lahko povezan s konzervansom benzalkonijevim kloridom.

Za timolol so to:

Preglednica neželenih učinkov 3: timolol maleat (okularna uporaba)

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	sistemske alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, pruritusom
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija
Psihiatrične motnje	izguba spomina, nespečnost, depresija, nočne more, halucinacije
Bolezni živčevja	možganska kap, cerebralna ishemija, omotica, poslabšanje znakov in simptomov miastenije gravis, parestezije, glavobol,

Organski sistem	Neželeni učinki
	sinkopa
Očesne bolezni	odstop žilnice po filtracijskih operacijah (glejte poglavje 4.4), erozije roženice, keratitis, diplopija, zmanjšana občutljivost roženice, znaki in simptomi draženja očesa (npr. pekoč občutek, zbadanje, srbenje, solzenje in rdečina), suhe oči, ptoza, blefaritis, zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus
Srčne bolezni	zastoj srca, srčno popuščanje, atrioventrikularni blok, kongestivno srčno popuščanje, bolečina v prsih, aritmija, bradikardija, edem, palpitanje
Žilne bolezni	hladne dlani in stopala, hipotenzija, Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem (pretežno pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo), kašelj, dispneja
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bruhanje, diareja, suha usta, disgevizija, dispepsija, navzea
Bolezni kože in podkožja	kožni izpuščaji, psoriaziformni izpuščaji, poslabšanje psoriaze, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija
Motnje reprodukcije in dojk	motnje spolnosti, zmanjšanje libida
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost

Pri uporabi kapljic za oko, ki vsebujejo fosfat, so pri nekaterih bolnikih s hudo poškodovano roženico zelo redko poročali o primerih kalcifikacije roženice.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (0)8 2000 500
Faks: + 386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Xalacom pri človeku.

Sistemske znake prevelikega odmerka timolola so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem ter zastoj srca. V primeru, da se pojavijo tovrstni simptomi, je zdravljenje simptomatsko in podporno. Študije so pokazale, da timolol težko odstranimo z dializo.

Poleg dražečega občutka v očeh in hiperemije veznice niso znani nobeni drugi očesni ali sistemski neželeni učinki v primeru prevelikega odmerjanja latanoprost.

V primeru, da bolnik latanoprost pomotoma vzame peroralno, je po potrebi smiselno izpiranje želodca in simptomatsko zdravljenje. Latanoprost se v veliki meri presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra. Intravenska infuzija odmerka 3 mikrogrami/kg pri zdravih prostovoljcih ni povzročila nobenih simptomov, medtem ko je odmerek 5,5-10 mikrogramov/kg povzročil navzeo, bolečine v trebuhu, omotico, utrujenost, vročinske oblike ter znojenje. Tovrstni učinki so bili blagi do srednji in so izzveneli brez zdravljenja v 4 urah po prenehanju dajanja infuzije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje glavkoma in zožitev zenice
oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xalacom vsebuje dve učinkovini: latanoprost ter timolol v obliki timololijevega maleata. Ti dve učinkovini znižujeta povišan očesni tlak z različnima mehanizmoma delovanja. Kombiniran učinek povzroči dodatno znižanje očesnega tlaka v primerjavi z obema učinkovinama, danima posamično.

Učinkovina latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je selektivni agonist prostanoidnega receptorja FP, ki s povečanjem odtekanja prekatne vodke zniža očesni tlak. Glavni mehanizem delovanja latanoprost je povečano odtekanje prekatne vodke po uveoskleralni poti, čeprav so pri ljudeh poročali tudi o znižanju upora pri odtekanju prekatne vodke skozi trabekulum. Latanoprost nima pomembnega učinka na nastajanje prekatne vodke, hemato-okularno bariero ali prekrvavitev znotraj očesa. S fluoresceinsko angiografijo so ugotovili, da kronično zdravljenje z latanoprostom pri opicah po ekstrakapsularni ekstrakciji leče ni vplivalo na retinalne žile. Med kratkotrajnim zdravljenjem pri ljudeh latanoprost ni povzročil prehajanja fluoresceina v zadnji prekat pri psevdofakičnih bolnikih.

Učinkovina timolol je (neselektivni) antagonist adrenergičnih receptorjev β_1 ter β_2 in nima pomembnega intrinzičnega simpatikomimetičnega učinka, direktnega zaviralnega delovanja na srčno mišico ali učinka na stabilizacijo membran. Timolol zniža očesni tlak, tako da zmanjša nastajanje prekatne vodke v ciliarnem epiteliju.

Natančen mehanizem delovanja sicer še ni povsem jasen, mogoče pa je, da zavira povečano sintezo cikličnega AMP-ja, ki jo sproži endogena beta-adrenergična stimulacija. Do sedaj ni bilo ugotovljeno, da bi timolol pomembno vplival na prepustnost hemato-okularne bariere za plazemske proteine. Pri poskusih na kuncih timolol tudi po dolgotrajnem zdravljenju ni vplival na regionalni krvni obtok v očesu.

Farmakodinamični učinki

Klinična učinkovitost in varnost

Pri študijah za določanje ustreznega odmerka so ugotovili, da zdravilo Xalacom pomembno bolj zniža povprečni dnevni očesni tlak v primerjavi z monoterapijo z latanoprostom ali timololom enkrat na dan. V dveh dobro nadzorovanih, dvojno zakritih šestmesečnih kliničnih preskušanjih so preučevali znižanje očesnega tlaka z zdravilom Xalacom v primerjavi z znižanjem pri monoterapiji z latanoprostom ali timololom pri bolnikih z očesnim tlakom najmanj 25 mmHg. Po začetnem 2- do

4-tedenskem zdravljenju s timololom (povprečno znižanje očesnega tlaka od začetka preskušanja je bilo 5 mmHg) so po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Xalacom, latanoprostom ali timololom, dvakrat na dan, opazili dodatno znižanje povprečnega dnevnega očesnega tlaka za 3,1 mmHg pri zdravilu Xalacom, 2,0 mmHg pri latanoprostu in 0,6 mmHg pri timololu. Pri uporabi zdravila Xalacom se je učinek na znižanje očesnega tlaka ohranil tudi v 6-mesečnem odprtem podaljšanju teh preskušanj.

Obstoječi podatki kažejo, da lahko uporaba zvečer očesni tlak zniža učinkoviteje kot uporaba zjutraj. Vendar je treba pri razmisleku o tem, ali svetovati uporabo zjutraj ali zvečer, ustrezno upoštevati bolnikov življenjski slog in verjetnost upoštevanja navodil.

Pomembno je vedeti, da je po izsledkih študij v primerih, ko fiksna kombinacija ni dovolj učinkovita, lahko še vedno učinkovita uporaba nefiksne kombinacije timolola dvakrat na dan in latanoprost enkrat na dan.

Zdravilo Xalacom začne delovati že v prvi uri, največji učinek zdravila pa je dosežen po šestih do osmih urah. Po večkratnem dajanju zdravila Xalacom je zadovoljivo znižanje očesnega tlaka prisotno tudi do 24 ur po odmerku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Latanoprost

Ester latanoprost z izopropanolom je predzdravilo, ki postane biološko aktivno v roženici po hidrolizi z esterazami, ki ga spremenijo v učinkovino, kislino latanoprost. Predzdravilo se dobro absorbira skozi roženico in celotna količina zdravila, ki vstopi v prekatno vodko, se pri prehodu skozi roženico hidrolizira. Raziskave pri ljudeh so pokazale, da najvišja koncentracija (15-30 ng/ml) v prekatni vodki nastopi približno 2 uri po lokalnem dajanju kapljic z latanoprostom. Pri opicah se latanoprost po lokalnem dajanju kapljic prvenstveno porazdeli v sprednji očesni segment, veznice in veke.

Kislina latanoprost ima plazemski očistek 0,40 l/h/kg ter majhen volumen porazdelitve 0,16 l/kg, zaradi katerega je razpolovni čas v plazmi kratek in znaša 17 minut. Po lokalnem dajanju v oko je biološka uporabnost kisline latanoprost 45 %. Kislina latanoprost se v 87 % veže na plazemske proteine.

Presnova kisline latanoprost v očeh praktično ne poteka, večinoma se presnavlja v jetrih. Glavna presnovka 1,2-dinor ter 1,2,3,4-tetranorlatanoprost v študijah na živalih nista imela biološke aktivnosti oziroma je bila le-ta šibka in se večinoma izločata z urinom.

Timolol

Največja koncentracija timolola v prekatni vodki je dosežena približno 1 uro po lokalnem dajanju kapljic za oko. Del odmerka se absorbira v sistemski krvni obtok in največja koncentracija v plazmi 1 ng/ml je dosežena 10-20 minut po vkapanju ene kapljice za oko v vsako oko enkrat na dan (300 mikrogramov/dan). Razpolovni čas timolola v plazmi je približno 6 ur. Presnavlja se v glavnem v jetrih. Presnovki se skupaj z nespremenjenim timololom izločajo z urinom.

Zdravilo Xalacom

Farmakokinetičnih interakcij med latanoprostom in timololom niso opazili, čeprav je bila po uporabi zdravila Xalacom v primerjavi z monoterapijo po preteku 1-4 ur koncentracija kisline latanoprost v prekatni vodki približno dvakrat višja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesni in sistemski varnostni profil posameznih učinkovin je dobro raziskan. Pri kuncih, ki so jih topikalno zdravili s fiksno kombinacijo latanoprost in timolola ali s hkratno posamično uporabo

očesnih raztopin latanoprost in timolola, niso opazili nobenih neželenih očesnih ali sistemskih pojavov. Študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti ter kancerogenega potenciala s posameznima učinkovinama niso pokazale posebnega tveganja za ljudi. Latanoprost ni vplival na celjenje roženice pri kuncih, medtem ko je timolol v očeh kuncev in opic ta proces zaviral, kadar se je uporabljal pogosteje kot enkrat na dan.

Pri podganah niso odkrili nobenega učinka latanoprost na plodnost samcev ali samic, prav tako pri podganah in kuncih niso zasledili teratogenega potenciala. Po intravenskih odmerkih do 250 mikrogramov/kg/dnevno pri podganah niso ugotovili embriotoksičnosti. Pri kuncih, ki so latanoprost dobivali intravensko v odmerku 5 mikrogramov/kg/dan (približno 100-kratni klinični odmerki) in več, pa je latanoprost povzročil embriofetalno toksičnost, za katero je bila značilna večja incidenca resorpcij zarodkov v pozni gravidnosti in abortusov ter nižja masa ploda. Timolol ni kazal vpliva na plodnost samcev in samic pri podganah, niti ni imel teratogenega delovanja pri miših, podganah in kuncih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- natrijev klorid
- benzalkonijev klorid
- natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
- natrijev hidrogenfosfat (E339)
- natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH na 6,0
- klorovodikova kislina, razredčena (E507) za uravnavanje pH na 6,0
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Študije *in vitro* so pokazale, da ob sočasni uporabi zdravila Xalacom in kapljic za oko s tiomersalom (konzervans v kapljicah za oko) pride do precipitacije. Če taka zdravila uporabljamo sočasno z zdravilom Xalacom, je treba kapljice v oko vkapati z vsaj petminutnim razmakom.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 4 tedne

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po prvem odprtju zdravila Xalacom: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapalni vsebnik (5 ml) iz polietilena z navojno zaporko in zunanjim zaščitnim pokrovčkom iz polietilena.

Ena plastenka vsebuje 2,5 ml raztopine, kar ustreza približno 80 kapljicam raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba odstraniti zunanji zaščitni pokrovček.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/01/01668/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.12.2001

Datum zadnjega podaljšanja: 30.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.01.2021