

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XALACOM 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a timololum 5 mg (jako timololi maleas 6,83 mg)

Jedna lahvička přípravku Xalacom obsahuje 2,5 ml roztoku. Toto množství odpovídá přibližně 80 kapkám.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje:

0,2 mg benzalkonium-chloridu

6,3 mg fosfátů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xalacom je indikován u dospělých (včetně starších pacientů) ke snížení nitroočního tlaku (IOP) u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí s nedostatečnou odpovědí na léčbu lokálními beta-blokátory nebo analogy prostaglandinů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších pacientů)

Doporučuje se vkapávat jednu kapku do postiženého oka (očí) 1x denně. V případě, že je dávka opomenuta, je třeba pokračovat další plánovanou dávkou. Podaná dávka nemá překročit 1 kapku do postiženého oka (očí) denně.

Způsob podání

Kontaktní čočky je třeba před podáním očních kapek vyjmout, po 15 minutách je možné čočky opět vrátit do oka.

V případě, že se podává více lokálních očních léků, je nutné dodržet alespoň pětiminutový interval.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nazolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci po dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a dospívajících nebyly stanoveny.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xalacom je kontraindikován v následujících případech:

- Reaktivní onemocnění dýchacích cest, včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci.
- Sinusová bradykardie, sick-sinus syndrom, sinoatriální blokáda, AV blokáda 2. nebo 3. stupně nekontrolovaná pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován systémově. Vzhledem k beta-adrenergickému účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémově podaných beta-blokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním podáním očních přípravků je nižší než u systémového podání (viz bod 4.2). Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a antihypertenzní terapií systémovými beta-blokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními beta-blokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu beta-blokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokádou 1. stupně mají podávat beta-blokátory vždy s opatrností.

Po podání timololu byly hlášeny srdeční reakce a vzácně i úmrtí v souvislosti se srdečním selháním.

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. těžká forma Raynaudovy nemoci či Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních beta-blokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Xalacom používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převyšuje její možná rizika.

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem, mají být podávány oční beta-blokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Hypertyreoidismus

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreoidismu.

Korneální poruchy

Oční beta-blokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Další beta-blokátory

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se přípravek Xalacom podá pacientům, kteří již užívají systémové beta-blokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání 2 topických beta-blokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergenů v anamnéze, kterým byly podány beta-blokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

Odchlípení chorioidey

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním výkonu při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol, acetazolamid).

Chirurgická anestezie

Oční beta-blokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. epinefrinu). Anesteziolog má být informován, že pacient používá timolol.

Souběžná léčba

Timolol se může navzájem ovlivňovat s jinými přípravky (viz též bod 4.5).

Další analoga prostaglandinů

Souběžné použití dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinů nebo derivátů prostaglandinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pigmentové změny duhovky

Latanoprost může postupně měnit barvu léčeného oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Obdobně jako u očních kapek s latanoprostem byla zvýšená pigmentace duhovky pozorována u 16 – 20 % všech pacientů léčených přípravkem Xalacom po dobu do jednoho roku (vyhodnoceno z fotografií). Tento efekt byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. zelenohnědou, žlutohnědou, modrohnědou, šedohnědou, a je způsoben zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka a celá duhovka nebo některé její partie mohou zhnědnout. U pacientů, u kterých byla duhovka homogenně modrá, šedá, zelená nebo hnědá, byla během dvouletého podávání přípravku v klinických studiích s latanoprostem změna její pigmentace pozorována pouze zřídka.

Změna barvy duhovky nastává postupně a nemusí být zřetelná po dobu několika měsíců až let a nemusí být doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými projevy.

Po ukončení léčby nebylo pozorováno další přibývání hnědého pigmentu v duhovce, výsledná změna barvy duhovky však může být trvalá.

Léčba neovlivnila pigmentové névy ani pigmentové shluky na duhovce.

Nebyla pozorována akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trávčiny ani jinde v přední oční komoře, ale pacienti mají být pravidelně sledováni a léčbu je možné podle klinické situace ukončit, jestliže se zjistí zvýšená pigmentace duhovky.

Před začátkem terapie mají být pacienti informováni o možnosti změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

Změny očního víčka a řas

V souvislosti s použitím latanoprostu bylo hlášeno ztmavnutí kůže očního víčka, které může být reverzibilní.

Latanoprost může postupně měnit řasy a chloupky na léčeném oku; tyto změny zahrnují prodloužení, zesílení, pigmentaci a nárůst počtu řas nebo chloupků a špatný směr růstu řas. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Glaukom

S aplikací latanoprostu u zánětlivého, neovaskulárního nebo chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu nejsou zkušenosti. Latanoprost neovlivňuje zornici, nebo jen nepatrně. S jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem však nejsou zatím žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat Xalacom s opatrností do té doby, než bude k dispozici více údajů.

Herpetická keratitida

Latanoprost je nutné používat s opatrností u pacientů s prodělanou herpetickou keratitidou a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analog prostaglandinů.

Makulární edém

V průběhu léčby latanoprostem byl popsán makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Tyto údaje se většinou objevily u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s roztržením zadního pouzdra oční čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému. U těchto pacientů se má Xalacom používat s opatrností.

Konzervační látky

Přípravek Xalacom obsahuje jako pomocnou látku benzalkonium-chlorid, jenž je běžně používaným konzervačním přípravkem oftalmologických přípravků.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky.

Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Kontaktní čočky

Měkké kontaktní čočky mohou benzalkonium-chlorid vstřebávat, a proto je nutné čočky před použitím přípravku Xalacom vyjmout; po 15 minutách je možné je opět vrátit do oka (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s přípravkem Xalacom nebyly provedeny.

Po souběžném očním podání 2 analog prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se podání 2 a více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo výrazné bradykardii v případě současného podávání očních beta-blokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu.

Byla hlášena zesílená beta-blokáda (tj. snížená tepová frekvence, myokardiální deprese) při současné léčbě inhibitory CYP2D6 (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem.

Účinek na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny, je-li přípravek Xalacom podáván pacientům, kteří již používají perorální beta-adrenergní blokátor. Používání dvou nebo více topických beta-adrenergních blokátorů se nedoporučuje.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční beta-blokátory používány spolu s epinefrinem.

Hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu může být zesílena současným podáváním beta-blokátorů.

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemizující účinek antidiabetik. Beta-blokátory mohou maskovat příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Fertilita

U latanoprostu ani timololu nebyl ve studiích se zvířaty zjištěn žádný účinek na samčí či samičí fertilitu.

Těhotenství

Latanoprost

Vhodné a dobře kontrolované studie u těhotných žen nebyly prováděny. Pokusy se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz též bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Timolol

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými beta-blokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání beta-blokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly beta-blokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Přípravek Xalacom proto nemá být používán během těhotenství (viz bod 5.3).

Kojení

Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové beta-blokády u kojeného dítěte. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Kojící ženy proto nemají přípravek Xalacom používat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xalacom má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Podobně jako u ostatních očních přípravků může podávání očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění. Dokud tyto účinky neodezní, pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků se u latanoprostu vztahuje k oku. Na základě údajů z prodloužených fází pivotních klinických studií s přípravkem Xalacom, se u 16-20 % ze všech pacientů objevuje zvýšená pigmentace duhovky, která může být trvalá. V otevřené pětileté studii bezpečnosti s latanoprostem se projevila u 33 % pacientů pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Jiné oční nežádoucí účinky jsou obvykle

přechodné a objevují se po aplikaci dávky. U timololu je nejvíce nežádoucích účinků systémových, včetně bradykardie, arytmie, městnavého srdečního selhání, bronchospasmu a alergických reakcí.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Mezi očekávané nežádoucí účinky patří účinky pozorované u celé třídy očních beta-blokátorů.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky související s léčbou, které byly pozorovány při použití přípravku Xalacom v klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s přípravkem Xalacom

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy
Poruchy oka	Zvýšená pigmentace duhovky	Bolest oka, podráždění oka (včetně bodání, pálení, svědění, pocitu cizího tělesa v oku)	Onemocnění rohovky, konjunktivitida, blefaritida, hyperemie oka, rozmazané vidění, zvýšené slzení
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, pruritus

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny pro jednotlivé složky přípravku Xalacom buď v klinických studiích, ze spontánních hlášení nebo z dostupné z literatury.

Latanoprost:

Tabulka 2 s nežádoucími účinky: Latanoprost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Herpetická keratitida
Poruchy nervového systému	Závrať
Poruchy oka	Změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu); keratitis punctata; periorbitální edém; iritida; uveitida; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému); suché oko, keratitida, korneální edém; korneální eroze, trichiáza; cysta na duhovce; fotofobie; změny okolí oka a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka; edém očního víčka; lokalizovaná kožní reakce na očních víčkách, pseudopemfigoid oční spojivky ⁺ ; ztmavnutí kůže víčka
Srdeční poruchy	Angina pectoris; nestabilní angina pectoris; palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Astma; exacerbace astmatu; dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*, zvracení*
Poruchy svalové a kosterní soustavy	Myalgie; artralgie

Tabulka 2 s nežádoucími účinky: Latanoprost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
a pojivové tkáně	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi

* Identifikováno s frekvencí méně časté

* Může potenciálně souviset s konzervační látkou benzalkonium-chloridem.

Timolol:

Tabulka 3 s nežádoucími účinky: Timolol-maleinát (oční podání)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce zahrnující anafylaktickou reakci, angioedém, kopřivku, lokalizovanou a generalizovanou vyrážku, pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Ztráta paměti, insomnie, deprese, noční můry, halucinace
Poruchy nervového systému	Cévní mozková příhoda, cerebrální ischemie, závrat', zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, parestzie, bolest hlavy, synkopa
Poruchy oka	Odchlípení chorioidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4), korneální eroze, keratitida, diplopie, snížená citlivost rohovky, známky a příznaky podráždění očí (např. pálení, bodání, svědění, slzení a zarudnutí), suché oči, ptóza, blefaritida, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus
Srdeční poruchy	Srdeční zástava, srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, městnavé srdeční selhání, bolest na hrudi, arytmie, bradykardie, edém, palpitace
Cévní poruchy	Chladné ruce a nohy, hypotenze, Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus (především u pacientů s již přítomným bronchospastickým onemocněním), kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, sucho v ústech, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka, psoriáziformní vyrážka, exacerbace psoriázy, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce, snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Xalacom u lidí.

Symptomy

Symptomy systémového předávkování timololem jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a srdeční zástava. V případě, že se tyto příznaky projeví, musí být léčba symptomatická a podpůrná. Studie ukázaly, že timolol není odstranitelný dialýzou.

V případě předávkování latanoprostem se kromě iritace oka a konjunktivální hyperemie neobjevily žádné další oční nebo systémové nežádoucí účinky.

Léčba

Pro případ náhodného požití latanoprostu mohou být užitečné tyto údaje:

Léčba: Je nutný výplach žaludku.

Symptomatická léčba: Latanoprost se významně metabolizuje během prvního průchodu játry. Intravenózní podání zdravým dobrovolníkům v dávce 3 µg/kg nevyvolalo žádné příznaky, ale dávka 5,5-10 µg /kg způsobila nauzeu, bolesti břicha, závratě, únavu, návaly a pocení. Tyto příznaky co do závažnosti byly mírné až středně závažné a ustoupily bez léčby do 4 hodin po ukončení infuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika; beta-blokátory; timolol, kombinace
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Xalacom obsahuje dvě složky: latanoprost a timolol. Tyto dvě složky snižují nitrooční tlak (IOP) různými mechanismy účinku a kombinovaný účinek způsobí aditivní redukci IOP ve srovnání s podáním každé látky odděleně.

Latanoprost, analog prostaglandinu F_{2α}, je selektivní agonista FP receptorů pro prostanoidy. Latanoprost snižuje nitrooční tlak mechanismem zvýšení odtoku nitrooční tekutiny z oka. Hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou. U člověka bylo zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence).

Latanoprost nemá významnější vliv na produkci nitrooční tekutiny, hematookulární bariéru nebo nitrooční krevní oběh.

Chronické podávání latanoprostu opicím po extrakapsulární extrakci čočky nemělo žádný vliv na retinální cévy, jak bylo patrné z vyšetření fluorescenční angiografií.

Latanoprost nevyvolává únik fluoresceinu do zadního segmentu pseudofakických očí u lidí v průběhu krátkodobé léčby.

Timolol je beta-1 a beta-2 (neselektivní) blokátor adrenergických receptorů, který nemá významnější vnitřní sympatomimetickou aktivitu, přímý myokardiálně depresivní nebo membrány stabilizující účinek. Timolol snižuje nitrooční tlak snížením tvorby tekutiny v ciliárním epitelu. Přesný

mechanismus účinku není úplně stanoven, ale pravděpodobně se jedná o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP, způsobenou endogenní beta-adrenergní stimulací. Timolol výrazněji neovlivňuje propustnost hematookulární bariéry pro plazmatické proteiny. U králíků neměl timolol po dlouhodobé léčbě účinek na regionální krevní průtok okem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích ke stanovení dávky působil Xalacom signifikantně vyšší pokles průměrného diurnálního IOP v porovnání s latanoprostem a timololem podanými v monoterapii 1x denně. Ve dvou dobře kontrolovaných, dvojitě zaslepených, šestiměsíčních klinických studiích byl účinek přípravku Xalacom na snižování IOP porovnáván s účinkem latanoprostu a timololu v monoterapii u pacientů s IOP nejméně 25 mmHg nebo vyšším.

Po 2-4 týdnech léčby timololem (průměrný pokles IOP od náboru 5 mmHg), byl po 6 měsících léčby přípravkem Xalacom, latanoprostem a timololem (2x denně) pozorován další pokles průměrného IOP o 3,1 mm; 2,0 mm a 0,6 mmHg. Účinek přípravku Xalacom na snížení IOP přetrvával během šestiměsíční navazující otevřené studie.

Účinek přípravku Xalacom nastupuje do 1 hodiny a maximální účinek se projeví během 6-8 hodin. Po opakovaném podání se ukázalo, že přiměřená redukce IOP přetrvávala až 24 hodin od podání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpce

Latanoprost je isopropyl ester, který je proléčivem a sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost získává hydrolýzou esterázami v rohovce na kyselinu latanoprostovou.

Toto proléčivo je dobře resorbováno rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

Distribuce

Studie u člověka svědčí pro to, že maximálních koncentrací v nitrooční tekutině, přibližně 15-30 ng/ml, je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci samotného latanoprostu.

Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a očních víčkách.

Kyselina latanoprostová má plazmatickou clearance 0,40 l/h/kg a malý distribuční objem 0,16 l/kg, z čehož vyplývá krátký biologický poločas v plazmě 17 minut. Po topickém podání do oka je systémová biologická dostupnost kyseliny latanoprostové 45 %. Kyselina latanoprostová se váže na bílkoviny v 87 %.

Biotransformace a eliminace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. Poločas léku v plazmě u člověka je 17 minut. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Timolol

Absorpce a distribuce

Maximální koncentrace timololu v nitrooční tekutině se dosáhne přibližně 1 hodinu po lokálním podání. Část dávky se absorbuje systémově a maximální plazmatické koncentrace 1 ng/ml se dosahuje 10-20 minut po místním podání jedné kapky do každého oka jednou denně (300 mikrogramů/den).

Biotransformace

Biologický poločas timololu v plazmě je přibližně 6 hodin. Timolol se rozsáhle metabolizuje v játrech.

Eliminace

Metabolity se vylučují do moči spolu s nezměněným timololem.

Xalacom

Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

Nebyly zjištěny farmakokinetické interakce mezi latanoprostem a timololem, i když byl pozorován přibližně dvojnásobný nárůst koncentrace kyseliny latanoprostové v nitrooční tekutině 1-4 hodiny po podání přípravku Xalacom v porovnání s monoterapií.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní profil jednotlivých komponent, oční i systémový, je dobře prokázán. U králíků léčených lokálně fixní kombinací nebo současně podávaným latanoprostem a timololem v očním roztoku nebyly zjištěny nežádoucí oční a systémové účinky. Farmakologické studie, studie genotoxicity a karcinogenity zaměřené na bezpečnost prováděné s každou ze složek neprokázaly zvláštní riziko pro člověka. Latanoprost neovlivňoval hojení ran na rohovce oka králíků, zatímco timolol inhiboval tento proces u oka králíků a opic, pokud byl podán častěji než jednou denně.

U latanoprostu nebyl zjištěn účinek na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u potkanů a králíků. Po intravenózních dávkách až do výše 250 µg/kg/den nebyla u potkanů pozorována embryotoxicita. Nicméně latanoprost vykazoval embryofetální toxicitu u králíků po intravenózní dávce 5 µg/kg/den (přibližně 100násobek klinické dávky) a vyšší, která byla charakterizována zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu.

Timolol nevykazoval účinky na samčí a samičí fertilitu u potkanů ani teratogenní potenciál u myší, potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, benzalkonium-chlorid, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339i), hydrogenfosforečnan sodný (E 339ii), kyselina chlorovodíková, roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH), voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Během studií *in vitro* bylo zjištěno, že jestliže jsou s přípravkem Xalacom smíseny oční kapky obsahující thiomersal, dochází k precipitaci.

Při současném podávání takových léků s přípravkem Xalacom mají být jednotlivé oční kapky aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

Před prvním otevřením: 3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření: 28 dnů při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před otevřením:

Uchovávejte v chladničce (2 °C –8 °C). Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po otevření před použitím na dobu 28 dní při uchovávání do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Polyethylenová lahvička o objemu 5 ml, kapací aplikátor, strukturovaná zátka, vrchní ochranný polyethylenový kryt, krabička

Velikost balení: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Před použitím má pacient sejmout z lahvičky vrchní ochranný kryt.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/403/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.12.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 5.9.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 6. 2022