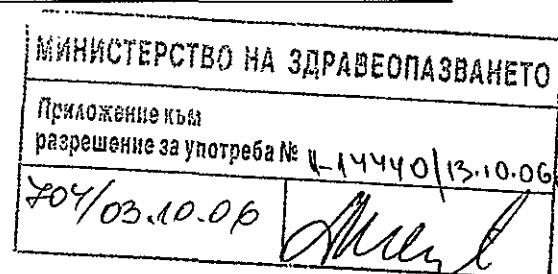


# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

XALACOM<sup>®</sup>, eye drops, solution

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xalacom eye drops, solution  
Ксалаком капки за очи, разтвор



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 мл разтвор съдържа latanoprost 50 микрограма и timolol maleate 6.8 mg, еквивалентни на 5 mg timolol

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Намаление на вътреочното налягане (ВОН) при пациенти с открито-ъгълна глаукома и повишено очно налягане, при които има недостатъчен отговор към локално приложени бета-блокери.

### 4.2 Дозировка и начин на употреба

*Препоръчителни дози при възрастни (включително при хора в напреднала възраст):*

Препоръчителната терапия е 1 капка за очи в засегнатото око (очи) веднъж дневно.

Ако една доза бъде пропусната, лечението трябва да продължи със следващата доза, както е планирано. Дозата не бива да превишава една капка в засегнатото око (очи) дневно.

*Приложение:*

Ако се използва повече от едно локално лекарство за очи, лекарствата трябва да се прилагат през интервал от поне пет минути.

*Употреба при деца и юноши:*

Безопасността и ефикасността при деца и юноши не са били установени.

### 4.3 Противопоказания

- Реактивно респираторно заболяване, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, атрио-вентрикуларен блок втора или трета степен, изразена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.
- Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

*Системни ефекти*



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*XALACOM<sup>®</sup>, eye drops, solution*

Подобно на други локално прилагани очни лекарства, Xalacom може да бъде резорбиран системно. Поради бета-адренергичния компонент timolol, могат да се проявят същите сърдечно-съдови и белодробни нежелани реакции, както тези, наблюдавани при системно приложени бета-блокери. Необходим е адекватен контрол на сърдечната недостатъчност преди започване на лечение с timolol. Пациенти с анамнеза за тежко сърдечно заболяване трябва да бъдат наблюдавани за признаци на сърдечна недостатъчност и да бъде контролирана честотата на пулса им. Има съобщения за дихателни реакции и сърдечни реакции след прилагане на timolol maleate, включително дължаща се на бронхоспазм смърт при пациенти с астма и (по-рядко) смърт, свързана със сърдечна недостатъчност. Бета-блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти със спонтанна хипогликемия или при диабетични пациенти (особено тези с нестабилен диабет), тъй като бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия. Бета-блокери могат също да маскират признаците на хипертиреоидизъм и да влошат ангина на Prinzmetal, тежки периферни и централни циркулаторни спазми, както и хипотония.

### *Анафилактични реакции:*

По време на лечение с бета-блокери, пациенти с анамнеза за атопична алергия или анамнеза за тежка анафилактична реакция към различни алергени може да са нечувствителни към обикновените дози адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.

### *Съпътстваща терапия:*

Timolol може да взаимодейства с други лекарства, вж. раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти от системна бета-блокада могат да бъдат потенцирани, когато Xalacom се прилага на пациенти, които вече получават перорален бета-блокиращ агент. Не се препоръчва използването на два локални бета-блокери или два локални простагландини.

### *Очни ефекти*

Latanoprost може постепенно да промени цвета на очите, като повишава количеството на кафяв пигмент в ириса. Подобно на установеното при капки за очи latanoprost, при 16-20% от всички пациенти, лекувани с Xalacom, е наблюдавана увеличена пигментация на ириса в рамките на една година (основаващо се на фотографии). Този ефект е бил наблюдаван предимно при пациенти със смесено оцветени ириса, т.е. зелено-кафяви, жълто-кафяви или синьо/сиво-кафяви и се дължи на повишеното съдържание на меланин в меланоцитите на стромата на ириса. Обикновено, кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на засегнатите очи, но целия ирис или части от него може да станат по-кафяви. По време на две години терапия в клинични проучвания с latanoprost, такава промяна е била наблюдавана рядко при пациенти с хомогенно сини, сиви, зелени или кафяви очи.

Промяната в цвета на ириса се проявява бавно и може да бъде незабележима в течение на няколко месеца или години и не е била свързана с някакъв симптом или патологични промени.

След прекратяване на лечението, не е наблюдавано по-нататъшно увеличение на кафявия пигмент на ириса, но настъпилата промяна в цвета може да бъде постоянна.

Невусите или точиците върху ириса не са били повлияни от лечението.

Не е било наблюдавано акумулиране на пигмент в трабекуларната мрежа или другаде в предната камера, но пациентите трябва да се изследват редовно и в зависимост от клиничното състояние лечението може да бъде прекратено, ако настъпи увеличаване на пигментацията на ириса.

Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможността за промяна в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до трайна хетерохромия.

Няма документиран опит с latanoprost при възпалителна, неоваскуларна, хронична закрито-ъгълна или вродена глаукома, при открито-ъгълна глаукома при пациенти с псевдофакия и при пигментна глаукома. Latanoprost има съвсем слаб или никакъв ефект върху зеницата, но няма документиран



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*XALACOM® , eye drops, solution*

опит при остри атаки от закрито-ъгълна глаукома. Поради това, при тези състояния се препоръчва Xalacom да се прилага внимателно до натрупването на повече опит.

Има съобщения за макулен едем, включително кистозен макулен едем, по време на лечение с latanoprost. Тези съобщения са главно при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна капсула на лещата или при пациенти с известен риск от макулен едем. При такива пациенти, Xalacom трябва да се използва внимателно.

Има съобщения за отлепване на хориоидеята при прилагане на лечение, потискащо продукцията на вътреочна течност (напр. timolol, acetazolamide), след филтриращи процедури.

### *Използване на контактни лещи*

Xalacom съдържа benzalkonium chloride, който може да бъде резорбиран от контактните лещи. Това може да предизвика обезцветяване на меките контактни лещи. Benzalkonium chloride може също да предизвика дразнене на очите. Контактните лещи трябва да се свалят преди поставянето на капките за очи и може да се поставят отново след 15 минути.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма проведени проучвания за взаимодействието на Xalacom с определен медицински продукт.

Съществува възможност за адитивни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато капки за очи с timolol се приложат заедно с перорални блокери на калциевите канали, guanethidine или бета-блокиращи агенти, антиаритмични средства, дигиталисови гликозиди или парасимпатикомиметици.

Хипертоничната реакция при внезапно прекратяване на лечение с clonidine може да бъде потенцирана от бета-блокери.

Бета-блокери могат да увеличат хипогликемичния ефект на антидиабетните агенти. Бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на хипогликемия (вж раздел 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба").

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### **БРЕМЕННОСТ**

##### *Latanoprost:*

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск при хора не е известен.

##### *Timolol:*

Добре контролирани епидемиологични проучвания със системно използване на бета-блокери не са показали поява на малформации, но някои фармакологични ефекти, като брадикардия, са вече били наблюдавани при фетуси или новородени.

Следователно, Xalacom не трябва да се използва по време на бременност (вж раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност).

#### **КЪРМЕНЕ**

Timolol се екскретира в кърмата. Latanoprost и неговите метаболити могат да преминат в кърмата. Поради това Xalacom не трябва да се използва при жени, които кърмят.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Инстилацията на капките за очи може да предизвика преходно замъгляване на зрението.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания не са наблюдавани нежелани събития, специфични за Xalacom. Нежеланите събития са били ограничени до тези, наблюдавани по-рано при latanoprost и timolol.

Базирайки се на доказателства от последователни фотографии, при 16-20% от всички пациенти, третирани с фиксирани комбинации latanoprost/timolol в рамките на една година, е наблюдавана увеличена пигментация на ириса. Най-често увеличена пигментация на ириса е била установявана при пациенти със зелено-кафяви, жълто-кафяви и синьо/сиво-кафяви ириса. При пациенти с хомогенно сини, сиви, зелени или кафяви очи, такава промяна е наблюдавана рядко. При 37% от пациентите е наблюдавано потъмняване, удебеляване и удължаване на миглите на очите.

Сред другите нежелани реакции, за които се съобщава в клинични проучвания, най-честите са:

Дразнене на окото, включително болка, парене и сърбеж (12%), хиперемия на окото (7.4%), нарушения на роговицата (3.0%), конюнктивит (3.0%), блефарит (2.5%), болка в окото (2.3%), главоболие (2.3%) и кожен обрив (1.3%).

Допълнителни нежелани събития, които са били установени с една от компонентите и е възможно да се проявят също и при Xalacom:

##### *Latanoprost:*

*Очни:* точковидни епителни ерозии, периорбитален едем, едем и ерозии на роговицата, макулен едем (при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна капсула на лещата или при пациенти с известен риск за макулен едем), ирит/увеит.

*Сърдечни нарушения:* влошаване на ангина пекторис у пациенти със съществуващо заболяване.

*Дихателни:* астма, обостряне на астма, задух

*Кожни:* потъмняване кожата на клепачите.

*Общи смущения:* болка в гърдите.

##### *Timolol:*

*Сетивни:* признаци и симптоми на очно дразнене, включително блефарит, кератит, намалена чувствителност на роговицата, а така също сухота в очите, зрителни нарушения включително рефракционни промени (дължащи се в някои случаи на спиране на миотичната терапия), диплопия, птоза, отлепване на хориоидеята (след филтриращо оперативно лечение), шум в ушите.

*Сърдечно-съдови:* брадикардия, аритмия, хипотония, синкоп, сърдечен блок, церебро-васкуларен инцидент, церебрална исхемия, застойна сърдечна недостатъчност, палпитация, спиране на сърцето, едем, клаудикацио, феномен на Raynaud, студени ръце и крака.

*Дихателни:* бронхоспазъм (главно у пациенти със съществуващо бронхо-спастично заболяване), задух, кашлица.

*Цялото тяло:* главоболие, астения, умора, болка в гърдите.

*Кожна и кожни придатъци:* алопеция, псориазиформен обрив или обостряне на псориазис.

*Серъхчувствителност:* признаци и симптоми на алергични реакции, включително ангиоедема, уртикария, локализиран и генерализиран обрив.

*Нервна система/Психиатрични:* замайване, депресия, безсъние, кошмари, загуба на памет, засилване на признаците и симптомите на myasthenia gravis, парестезия.

*Храносмилателни:* гадене, диария, диспепсия, сухота в устата.

*Урогенитални:* намалено либидо, болест на Peyronie

*Имунологични:* системен lupus erythematosus.

#### 4.9 Предозиране

Няма налични данни при хора за предозиране с Xalacom.



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*XALACOM<sup>®</sup>, eye drops, solution*

Симптомите на системно предозиране с timolol са: брадикардия, хипотония, бронхиален спазъм и спиране на сърцето. При появата на такива симптоми, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Проучванията са показали, че timolol не се диализира лесно.

Освен очно дразнене и хиперемия на конюнктивата, не са известни други очни или системни нежелани ефекти при предозиране на latanoprost.

Ако latanoprost се погълне случайно, може да бъде полезна следващата информация: Лечение: Необходим е стомашен лаваж. Симптоматично лечение. Latanoprost се метаболизира в значителна степен по време на първото преминаване през черния дроб. При здрави доброволци, интравенозна инфузия на 3 mcg/kg не е предизвикало никакви симптоми, но доза от 5.5-10 mcg/kg предизвиква гадене, коремна болка, замаяване, умора, горещи вълни и изпотяване. По тежест, тези явления са били леки до умерени и са преминавали без лечение в рамките на 4 часа след прекратяване на инфузията.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Офталмологични-бетаблокиращи агенти – timolol, комбинации.

АТС код: S01ED51

#### *Механизъм на действие*

Xalacom се състои от два компонента: latanoprost и timolol maleate. Тези два компонента намаляват повишеното вътреочно налягане (ВОН) по различен механизъм на действие и комбинираният ефект води до допълнително понижаване на ВОН, в сравнение с всяко от съединенията, приложено самостоятелно.

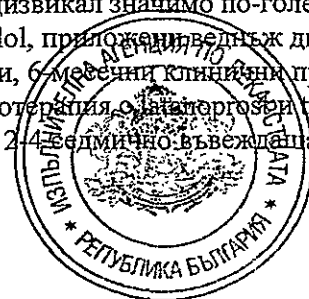
Latanoprost, аналог на простагландин F<sub>2α</sub>, е селективен агонист на рецептора на прогестаноген GR, който намалява ВОН, като увеличава оттока на вътреочна течност. Основният механизъм на действие е увеличеният увео-склерален отток. Допълнително, има съобщения за известно увеличение на капацитета за отток (намаляване на трабекуларната резистентност на оттока) при хора. Latanoprost няма значим ефект върху образуването на вътреочна течност, бариерата кръв-вътреочна течност или вътреочната циркулация на кръвта. Хронично третиране с latanoprost на очите на маймуна, която е претърпяла извънкапсулна екстракция на лещата, не е повлияло кръвоносните съдове на ретината, което е било определено посредством флуоресцентна ангиография. При краткосрочно лечение latanoprost не е причинил излив на флуоресцин в задния очен сегмент на очите при пациенти с псевдофакия.

Timolol е бета-1 и бета-2 (не-селективен) блокиращ адренергичния рецептор агент, който няма съществена вътрешна симпатикомиметична активност, директно потискащо миокарда действие или мембрано-стабилизираща активност. Timolol намалява ВОН като понижаване образуването на вътреочна течност в цилиарния епител. Точният механизъм на действие не е ясно установен, но се предполага инхибиране на предизвикания от ендогенна бета-адренергична стимулация засилен синтез на циклически АМФ. Не е установено сигнификантно влияние на timolol върху пропускливостта на бариерата кръв-вътреочна течност за плазмени протеини. При зайци, timolol е бил без ефект върху регионалния очен кръвоток след хронично третиране.

#### *Фармакодинамични ефекти*

##### *Клинични ефекти*

В проучвания за установяване на дозата, Xalacom е предизвикал значимо по-големи понижения в средното денонощно ВОН, в сравнение с latanoprost и timolol, приложени веднъж дневно като монотерапия. В две добре контролирани, двойно-маскирани, 6-месечни клинични проучвания, понижаваният ВОН ефект на Xalacom е бил сравнен с монотерапия с latanoprost и timolol при пациенти с ВОН най-малко 25 mm Hg или по-голямо. След 2-4 седмично въвеждаща терапия с



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*XALACOM<sup>®</sup>, eye drops, solution*

timolol (5 mm Hg средно понижение на ВОН от началото на проучването), допълнителни понижения на средното денонощно ВОН с 3.1, 2.0 и 0.6 mm Hg са били наблюдавани след 6 месеца лечение съответно с Xalacom, latanoprost и timolol (два пъти дневно). Понижаващият ВОН ефект на Xalacom е бил поддържан в открито, 6-месечно продължение на тези проучвания.

Съществуващите данни предполагат, че вечерното приложение може по-ефективно да понижи ВОН, отколкото сутрешното приложение. Независимо от това, когато се преценява препоръчването на вечерно или сутрешно приложение, трябва да се отдели достатъчно внимание на начина на живот на пациента и възможната им съгласуваност.

В случай на недостатъчна ефикасност на фиксираната комбинация, трябва да се има предвид, че резултати от проучвания показват, че използването на нефиксирано приложение на Timolol два пъти дневно и latanoprost веднъж дневно, може да бъде също ефективно.

Началото на действието на Xalacom е в рамките на един час, а максималният ефект се проявява след шест до осем часа. При многократно приложение е показано наличие на адекватен понижаващ ВОН ефект до 24 часа след дозиране.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### *Latanoprost*

Latanoprost е изоприл-естерен лекарствен прекурсор, сам по себе си неактивен, но след хидролиза от естерази в роговицата до киселината на latanoprost става биологично активен. Лекарственият прекурсор се резорбира добре през роговицата и цялото количество, което навлезе във вътреочната течност се хидролизира по време на преминаването си през роговицата. Проучвания при хора показват, че максималната концентрация във вътреочната течност, приблизително 15-30 ng/ml, се достига около 2 часа след локалното самостоятелно приложение на latanoprost. При маймуни, след локално приложение, latanoprost е бил разпределен предимно в предния сегмент, конюнктивата и клепачите.

Киселината на latanoprost има плазмен клирънс 0.40 l/h/kg и малък обем на разпределение, 0.16 l/kg, което води до кратък полу-живот в плазмата - 17 минути. След локално очно прилагане, системната бионаличност на киселината на latanoprost е 45%. Киселината на latanoprost се свързва в 87% с плазмените протеини.

В окото, киселината на latanoprost практически не се метаболизира. Основният метаболизъм се извършва в черния дроб. В опити при животни главните метаболити - 1,2-dinor и 1,2,3,4-tetranor метаболитите, нямат или имат само слаба биологична активност и се екскретират предимно с урината.

#### *Timolol*

Максималната концентрация на timolol във вътреочната течност се достига около 1 час след локално приложение на капки за очи. Част от дозата се резорбира системно и максимална плазмена концентрация от 1 ng/ml се достига 10-20 минути след локалното прилагане на една капка за очи на всяко око веднъж дневно (300 mcg/ден). Полу-животът на timolol в плазмата е около 6 часа. Timolol в значителна степен се метаболизира в черния дроб. Метаболитите се екскретират с урината заедно с известно количество непроменен timolol.

#### *Xalacom*

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между latanoprost и timolol, въпреки че в сравнение с монотерапията, 1-4 часа след прилагането на Xalacom наличие 2 пъти по-висока концентрация на киселината на latanoprost във вътреочната течност.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*XALACOM<sup>®</sup>, eye drops, solution*

Профилът на очната и системната безопасност на индивидуалните компоненти е добре установен. Не са наблюдавани нежелани очни или системни ефекти у зайци, локално третирани с фиксирана комбинация или с едновременно приложени очни разтвори на latanoprost и timolol. Проучвания за фармакологична, генотоксична и карциногенна безопасност с всеки от компонентите разкриват липсата на особен риск при хора. Latanoprost не повлиява заздравяването на рана на роговицата в око на заек, докато timolol инхибира този процес при око на заек и маймуна, когато се прилага по-често от веднъж дневно.

По отношение на latanoprost, не са били установени ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове, както и тератогенна активност при плъхове и зайци. На плъхове, не е установена ембриотоксичност след интравенозни дози до 250 mcg/kg/ден. Независимо от това, при зайци след интравенозни дози от 5 mcg/kg/ден (около 100 пъти клиничната доза) или по-големи, latanoprost е предизвикал ембрио-фетална токсичност, характеризираща се с повишена честота на късна резорбция и аборт, както и от намалено тегло на фетуса. Timolol не е показал ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове или тератогенна активност при мишки, плъхове и зайци.

### 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

#### 6.1 Списък на помощните вещества

Sodium chloride

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate

Disodium phosphate anhydrate

Benzalkonium chloride

10% aq solution of hydrochloric acid (for adjustment to pH 6.0)

10% aq solution of sodium hydroxide (for adjustment to pH 6.0)

Water for injection

#### 6.2 Несъвместимости

Проучвания *in vitro* са показали, че настъпва преципитация, когато съдържащи thiomersal капки за очи се смесят с Xalatan. Ако такива лекарства се използват заедно с Xalacom, капките за очи трябва да се прилагат с интервал от най-малко 5 минути.

#### 6.3 Срок на годност

2 години

След отваряне на контейнера: 4 седмици

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2 °C - 8 °C.

Отворен контейнер: да не се съхранява при температура над 25 °C.

Контейнера да се съхранява във външната картонена кутия.

#### 6.5 Вид на опаковката и съдържание

LDPE бутилка (5 мл) и капкомер (връх-капкомер), HDPE-капачка на вент, LDPE-защитена от фалшифициране капачка.

Всяка бутилка съдържа 2.5 ml разтвор на капки за очи.

Големина на опаковката: 1 x 2.5 ml; 3 x 2.5 ml; 6 x 2,5 ml



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*XALACOM<sup>®</sup>, eye drops, solution*

---

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

### 6.6 Преноръки при употреба

Защитената от фалшифициране капачка трябва да се отстрани преди употреба.

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

### 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

### 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

### 10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

