

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

XALACOM

0,05 mg/ml + 5 mg/ml, očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 0,05 mg latanoprostu a 5,0 mg timololu (ako 6,8 mg timolólíum-hydrogenmaleátu).

1 kvapka obsahuje približne 0,0015 mg latanoprostu a 0,15 mg timololu.

Pomocné látky so známym účinkom:

benzalkónium-chlorid 0,2 mg/ml.

hydrogenfosforečnan sodný (E339ii), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339i) (celkový obsah fosforečnanov 6,3 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia je číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

XALACOM je indikovaný dospelým, vrátane starších pacientov, na zníženie vnútroočného tlaku (VOT) pri glaukóme s otvoreným uhlom alebo pri očnej hypertenzii s nedostatočnou odpoveďou na liečbu lokálnymi betablokátormi alebo analógmi prostaglandínov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

Odporúčaná dávka XALACOMU je jedna kvapka do postihnutého oka/očí jedenkrát denne.

Dávkovanie latanoprost- timolólíum-hydrogenmaleátu nemá prekročiť dávkovanie raz denne, pretože sa preukázalo, že častejšie podávanie latanoprostu znižuje účinok znižujúci vnútroočný tlak.

Ak pacient zabudne užiť dávku, nasledujúca dávka sa má podať v čase ďalšej dávky.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť lieku u detí nebola stanovená.

Spôsob podávania:

Na podanie do oka.

Kontaktné šošovky sa majú pred podaním očnej roztokovej instilácie odložiť a môžu sa opätovne vložiť aspoň 15 minút po podaní (pozri časť 4.4).

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, časový odstup medzi liekmi má byť aspoň 5 minút.

Keď je použitá nazolakrimálna oklúzia alebo privretie očných viečok počas 2 minút, systémová absorpcia je znížená. To môže spôsobiť zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity.

4.3 Kontraindikácie

XALACOM je kontraindikovaný u týchto stavov:

- reaktívne ochorenia dýchacích ciest vrátane astmy bronchiale alebo astmy bronchiale v anamnéze, závažný stupeň chronickej obštrukčnej choroby pľúc
- sínusová bradykardia, syndróm chorého sínusu, sinoatriálna blokáda, AV blokáda II. alebo III. stupňa nekontrolovaná kardiostimulátorom, zjavné srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok
- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Timolólíum-hydrogenmaleát

Kardiovaskulárne a respiračné reakcie

XALACOM sa, tak ako iné lokálne podávané očné lieky, môže absorbovať do krvného obehu. Vzhľadom na to, že obsahuje betaadrenergnú zložku timolol, môže sa objaviť rovnaký typ kardiovaskulárnych a pľúcnych nežiaducich reakcií, aké sa vyskytujú pri systémovo podaných betablokátormi. U pacientov s anamnézou závažného srdcového ochorenia sa majú starostlivo sledovať prejavy zlyhania srdca. Po lokálnom podaní timolólíum-hydrogenmaleátu sa môžu vyskytnúť nasledovné srdcové a respiračné reakcie:

- zhoršenie Prinzmetalovej angíny
- zhoršenie porúch periférneho a centrálného obehu
- hypotenzia
- zlyhávanie srdca s následkom smrti
- závažné respiračné reakcie, vrátane fatálneho bronchospazmu u pacientov s astmou
- bradykardia

Vzhľadom na negatívny účinok na prevodový čas sa majú betablokátory podávať len s opatrnosťou pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa.

Pacienti so závažnou poruchou/chorobami periférneho obehu (t.j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť opatrne.

Timolólíum-hydrogenmaleát sa má používať opatrne u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), a to iba v prípade, že potenciálny prínos liečby preváži potenciálne riziko.

Je potrebné zvážiť postupné vysadenie betablokátorov pred hlavným chirurgickým zákrokom. Betablokátory zhoršujú schopnosť srdca reagovať na betaadrenergicky sprostredkované reflexné stimuly, ktoré môžu zvyšovať riziko celkovej anestézie pri chirurgických zákrokoch. Zaznamenala sa predĺžená závažná hypotenzia počas anestézie a ťažkosti pri obnovovaní a udržiavaní srdcového rytmu. Počas

chirurgického zákroku sa môžu účinky betablokátorov zvrátiť dostatočnými dávkami adrenergických agonistov.

Očné lieky obsahujúce betablokatory môžu blokovat' systémové beta-agonistické účinky, napr. adrenalínu. Je potrebné informovať anesteziológa, ak pacient dostáva timolol.

Hypoglykémia

Betablokatory sa majú podávať opatrne pacientom so sklonom ku spontánnym hypoglykémiam a pacientom s labilným inzulín-dependentným diabetom, pretože betablokatory môžu zvyšovať hypoglykemický účinok liekov používaných na liečbu cukrovky a tiež maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Hypertyreóza

Betablokatory môžu tiež maskovať príznaky hypertyreózy. Náhle vysadenie liečby môže vyvolať zhoršenie tohto ochorenia.

Hypersenzitívne reakcie

Počas užívania betablokátorov pacienti s atopiou v anamnéze alebo závažnými anafylaktickými reakciami na rôzne alergény v anamnéze nemusia odpovedať na bežné dávky adrenalínu používané v liečbe anafylaktických reakcií.

Myasténia gravis

Zaznamenalo sa, že timolólíum-hydrogenmaleát zriedkavo zvyšuje svalovú slabosť u niektorých pacientov s myasténiou gravis alebo myastenickými príznakmi (napr. diplopia, ptóza, celková slabosť).

Korneálne poruchy

Oftalmologické betablokatory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochorením rohovky sa majú liečiť opatrne.

Súbežne prebiehajúca liečba:

Timolol môže interagovať s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Účinok na vnútroočný tlak alebo známy systémový betablokátorový účinok sa môže potencovať vtedy, ak sa XALACOM podáva pacientom, ktorí sú už liečení perorálne podávanými betablokátormi. Neodporúča sa používanie dvoch lokálne pôsobiacich betablokátorov alebo dvoch lokálne pôsobiacich prostaglandínov.

Latanoprost

Zmeny pigmentácie dúhovky

Latanoprost môže postupne meniť farbu očí zvyšovaním množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Ku zmene farby dochádza v dôsledku zvýšeného obsahu melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky, a nie kvôli zvýšenému počtu melanocytov. V postihnutých očiach sa typicky šíri hnedá pigmentácia okolo pupíl koncentricky smerom k periférii, a hnedou sa môže stať celá dúhovka alebo jej časť. Zmeny farby dúhovky sú vo väčšine prípadov mierne a často klinicky nepozorovateľné. Podobne ako u očnej roztokovej instilácie latanoprostu sa zvýšená pigmentácia dúhovky pozorovala u 16 – 20 % pacientov liečených Xalacomom počas jedného roka (na základe fotografií). Tento účinok bol pozorovaný v jednom oku alebo obidvoch očiach, predovšetkým u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky, ktorá obsahovala hnedú ako základ. V klinických štúdiách počas dvojročného sledovania liečby latanoprostom sa farebné

zmeny u pacientov s rovnomerne modrými, šedými, zelenými alebo hnedými očami pozorovali len zriedka.

Zmeny vo farbe dúhovky sa objavujú pomaly, nemusia byť viditeľné niekoľko mesiacov alebo rokov a nie sú spojené so žiadnymi inými príznakmi alebo patologickými zmenami.

V klinickej štúdií hodnotiacej pigmentáciu dúhovky trvajúcej päť rokov sa nedokázali žiadne nežiaduce následky spôsobené zvýšenou pigmentáciou aj pri pokračovaní v podávaní latanoprostu. Tieto výsledky sa zhodujú s klinickými skúsenosťami po uvedení lieku na trh od roku 1996. Okrem toho, zníženie VOT bolo rovnaké u pacientov bez ohľadu na vývoj zvýšenej pigmentácie dúhovky. Preto sa môže v liečbe latanoprostom pokračovať u pacientov, u ktorých sa vyvinie zvýšená pigmentácia dúhovky. Títo pacienti sa majú pravidelne vyšetřovať a v závislosti od klinického stavu sa môže liečba ukončiť.

K nástupu zvýšenej pigmentácie dúhovky zvyčajne dochádza počas prvého roka liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roka, a po štvrtom roku liečby sa nepozorovalo. Miera progresie pigmentácie dúhovky sa časom znižuje a je stabilná po piatich rokoch. Účinky zvýšenej pigmentácie trvajúcej dlhšie ako päť rokov sa nehodnotili. Po prerušení liečby sa nepozoroval ďalší nárast hnedej pigmentácie dúhovky, ale výsledná farebná zmena môže byť trvalá.

Liečbou nie sú ovplyvnené ani pehy, ani névy na dúhovke.

V klinických štúdiách nebolo pozorované hromadenie pigmentu v trabekulárnej sieťovine, ani nikde inde v prednej komore. Pacientov je však nutné pravidelne kontrolovať a v závislosti od klinickej situácie je možné pri zvýšení pigmentácie dúhovky liečbu prerušiť.

Pred začiatkom liečby je potrebné informovať pacienta o možnej zmene farby oka.

U pacientov užívajúcich jednostrannú liečbu môže dôjsť ku vzniku heterochromie.

Zmeny očných viečok a mihalnic

V súvislosti s používaním latanoprostu sa zaznamenalo stmavnutie kože očných viečok, ktoré môže byť reverzibilné.

Latanoprost môže postupne meniť riasy a ochlpenie liečeného oka; medzi tieto zmeny patrí predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia a počet rias alebo chĺpkov a nesprávny smer rastu rias. Zmeny rias sú reverzibilné po ukončení liečby.

Glaukóm

Nie sú žiadne zdokumentované skúsenosti s latanoprostom v liečbe zápalového, neovaskulárneho alebo chronického glaukómu s uzavretým uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a u pigmentového glaukómu. Latanoprost nemá žiadny alebo má len malý účinok na zreničku, avšak nie sú žiadne zdokumentované skúsenosti pri akútnych záchvatoch glaukómu s uzavretým uhlom. Preto sa odporúča používať XALACOM v týchto situáciách s opatrnosťou, kým sa nezískajú ďalšie skúsenosti.

Herpetická keratitída

Latanoprost sa má používať opatrne u pacientov s herpetickou keratitídou v anamnéze a treba sa mu vyhýbať v prípadoch aktívnej herpes simplex keratitídy a u pacientov s rekurentnou herpetickou keratitídou v anamnéze, obzvlášť spojenej s analógmi prostaglandínov.

Makulárny edém

Počas liečby latanoprostom bol popísaný makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému. Tieto hlásenia sa väčšinou objavili u afakických pacientov, u pseudofakických pacientov s roztrhnutím zadnej šošovkovej kapsuly alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre vznik makulárneho edému. U týchto pacientov sa má XALACOM používať s opatnosťou.

Odlúčenie chorioidey

V súvislosti s podávaním očných roztokových instilácií znižujúcich očný tlak (napr. timolol, acetazolamid) sa popísalo odlúčenie chorioidey po filtračných procesoch.

XALACOM obsahuje benzalkónium-chlorid

Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

Mäkké kontaktné šošovky môžu reagovať s benzalkónium-chloridom a môže sa zmeniť farba kontaktných šošoviek. Pred použitím tohto lieku si pacient musí vybrať kontaktné šošovky a naspäť ich vložiť po 15 minútach.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s XALACOMOM.

Po súbežnom očnom podaní dvoch analógov prostaglandínov boli hlásené prípady paradoxného zvýšenia vnútroočného tlaku. Preto sa neodporúča používanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo prostaglandínových derivátov.

Ak sa XALACOM podáva pacientom, ktorí už užívajú perorálne betablokátory, môže sa potencovať účinok na vnútroočný tlak alebo známe systémové účinky inhibície beta-adrenergických receptorov a preto sa používanie dvoch alebo viacerých lokálnych betablokátorov neodporúča.

Po podávaní timololu s adrenalínom sa príležitostne hlásila mydriáza.

Existuje potenciálne riziko aditívneho účinku spočívajúce v systémovej hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii, ak sa očné kvapky s timololom podávajú spolu s blokátormi kalciového kanála, guanetidínom alebo betablokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), srdcovými glykozidmi alebo liekmi znižujúcimi účinky katecholamínov.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom sa zaznamenala potencovaná systémová betablokáda (napr. zníženie srdcovej frekvencie, depresia). Hypertenzná reakcia na náhle vynechanie klonidínu môže byť potencovaná súbežným užívaním betablokátorov.

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemizujúci účinok antidiabetík. Betablokátory môžu maskovať príznaky a prejavy hypoglykémie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Latanoprost

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o používaní latanoprostu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Timolol

Dobre kontrolované epidemiologické štúdie so systémovým použitím betablokátorov nepreukázali malformačný účinok, avšak u plodov alebo novorodencov sa pozorovali niektoré farmakologické účinky ako napr. bradykardia. Preto sa XALACOM počas tehotenstva nemá používať (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Timolol sa vylučuje do materského mlieka. Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka. XALACOM sa preto nemá počas dojčenia používať.

Fertilita

Latanoprost

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že latanoprost nemá žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu.

Timolol

Reprodukčné štúdie a štúdie fertility s timolólium-hydrogenmaleátom u potkanov nepreukázali žiaden nežiaduci účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu v dávkach až 21 000-násobne vyšších ako je systémová expozícia po maximálnej odporúčanej oftalmologickej dávke u ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Očné roztokové instilácie môžu prechodne viesť k rozmazanému videniu. Pacienti nesmú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ sa toto neupraví.

4.8 Nežiaduce účinky

Latanoprost/ timolólium-hydrogenmaleát

V klinických štúdiách s latanoprostom a timolólium-hydrogenmaleátom sa pozorovali nasledovné nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú zoradené do tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA. V rámci každej skupiny podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy		
Poruchy oka	korneálne poruchy, keratitída, konjunktivitída, blefaritída, bolesť oka, podráždenie oka, hyperémia oka, hyperpigmentácia dúhovky	konjunktiválna porucha, hypertrichóza (zmeny mihalníc a chĺpkov očného viečka, predĺženie, zhrubnutie, zmeny pigmentácie a počtu mihalníc), fotofóbia	abnormálne videnie, poruchy refrakcie
Poruchy ciev	hypertenzia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, porušenie kože	

Pri nasledovných nežiaducich udalostiach, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s latanoprostom a timolólíum-hydrogenmaleátom, nebola príčinná súvislosť s hodnotenými liečivami stanovená.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100)
Infekcie a nákazy		infekcia horných dýchacích ciest	infekcia, sínusitída
Poruchy metabolizmu a výživy			diabetes mellitus, hypercholesterolémia
Psychické poruchy			depresia
Poruchy oka	katarakta	defekt zorného poľa	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			artritída

Latanoprost

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh boli pri latanoprote pozorované tieto nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú zoradené do tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA. V rámci každej skupiny podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy				herpetická keratitída*
Poruchy nervového systému		závraty*		
Poruchy oka	podráždenie oka (pálenie, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telesa), zmeny mihalníc a chĺpkov očného viečka (predĺženie, zhrubnutie, zmeny pigmentácie a počtu mihalníc)*	makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému*, uveitída*, fotofóbia*, edém očného viečka	edém rohovky*, iritída*	erózie rohovky*, keratitis punctata*, pseudopemfigoid očnej spojovky*, trichiáza*, rozmazané videnie*, lokalizované kožné reakcie na očných viečkach*, cysta na dúhovke*, periorbitálne zmeny a zmeny viečka vedúce k prehlbovaniu záhybu očného viečka*, stmavnutie kože očných viečok*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		angína*, palpitácie*		nestabilná angína*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		astma* dýchavica*		akútne astmatické záchvaty*, zhoršenie astmy*
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť zvracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka	pruritus*	

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia*, artralgia*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		bolesti na hrudníku*		
*nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh				

Timolólíum-hydrogenmaleát (očné podávanie)

Ďalšie nežiaduce reakcie boli pozorované pri jednej z účinných látok - timolólíum-hydrogenmaleáte, keď bol použitý pri očnom podávaní.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	prejavy a symptómy systémových alergických reakcií vrátane anafylaxie, angioedému, urtikárie, pruritusu, lokalizovanej a generalizovanej vyrážky
Poruchy metabolizmu a výživy	maskované príznaky hypoglykémie u pacientov s diabetom, anorexia,
Psychické poruchy	zmeny správania a psychické poruchy vrátane zmätenosti, halucinácií, úzkosti, dezorientácie, nervozity a straty pamäte, nespavosť, depresia, nočné mory
Poruchy nervového systému	cerebrovaskulárna príhoda, cerebrovaskulárna ischémia, závraty, zhoršenie prejavov a symptómov myasténie gravis, parestézia, somnolencia, bolesť hlavy, synkopa
Poruchy oka	cystoidný makulárny edém, odlúčenie chorioidey po filtračnom chirurgickom zákroku, erózie rohovky, keratitída, diplopia, znížená citlivosť rohovky, prejavy a symptómy podráždenia oka (napr. pálenie, pichanie, svrbenie, slzenie, sčervenanie), suché oči, ptóza, blefaritída, poruchy zraku vrátane refrakčných zmien, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zastavenie srdca, srdcové zlyhávanie, atrioventrikulárna blokáda, kongestívne srdcové zlyhávanie, zhoršenie angíny pectoris, arytmia, bradykardia, palpitácie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy ciev	klaudikácia, studené ruky a nohy, hypotenzia, Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zlyhávanie dýchania, pľúcny edém, bronchospazmus (hlavne u pacientov s predchádzajúcim bronchospastickým ochorením), kašeľ, dýchavica, kongescia nosa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	retroperitoneálna fibróza, bolesť brucha, vracanie, hnačka, sucho v ústach, dysgeúzia, dyspepsia, nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, psoriatiformná vyrážka, pseudopemfigoid, exacerbácia psoriázy, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, systémový lupus erythematosus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	sexuálna dysfunkcia, znížené libido, impotencia, Peyronieho choroba
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť na hrudníku, edém, slabosť, únava

Tento liek obsahuje 6,3 mg fosforečnanov v 1 ml

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne údaje súvisiace s predávkovaním XALACOMOM u ľudí.

Symptómy

Prejavy systémového predávkovania timololom sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a zastavenie srdca. Ak sa objavia tieto prejavy, liečba má byť symptomatická a podporná. Štúdie ukázali, že timolol sa nedá ľahko odstrániť dialýzou.

Pri predávkovaní latanoprostom nie sú známe žiadne iné očné alebo systémové vedľajšie účinky okrem očného podráždenia a hyperémie spojivky.

Jedna 2,5 ml fľaška obsahuje 125 mikrogramov latanoprostu.

Liečba

Pri náhodnom perorálnom požití latanoprostu môžu byť užitočné nasledovné informácie:

Liečba: Výplach žalúdka, ak je potrebný.

Symptomatická liečba: latanoprost sa významne metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou.

Intravenózne podanie zdravým dobrovoľníkom v dávke 3 mikrogramov/kg nevyvolalo žiadne príznaky,

ale dávka 5,5 - 10 mikrogramov/kg spôsobila nevoľnosť, bolesti brucha, závraty, únavu, návaly horúčavy a potenie. Tieto príznaky boli z hľadiska závažnosti mierne až stredne závažné a vymizli bez liečby do 4 hodín po ukončení infúzie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, betablokátoary, ATC kód: **S01ED51**

Mechanizmus účinku:

XALACOM obsahuje dve liečivá: latanoprost a timolólium-hydrogenmaleát.

Tieto dve liečivá znižujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) rozličnými mechanizmami účinku a kombinovaný účinok spôsobuje aditívnu redukciiu VOT v porovnaní s podaním každého liečiva oddelene.

Latanoprost

Latanoprost - analóg prostaglandínu $F_{2\alpha}$ je selektívny agonista prostanoidového FP receptora, ktorý znižuje VOT zvýšením odtoku komorového moku. Mechanizmus účinku je hlavne zvýšenie uveosklerálneho odtoku a súčasne aj zvýšený trabekulárny odtok.

Klinické štúdie preukázali, že latanoprost nemá významnejší vplyv na produkciu komorového moku a nemá žiadny vplyv na hemato-okulárnu bariéru. Latanoprost nevyvoláva únik fluoresceínu do zadného segmentu pseudofakických očí u ľudí počas krátkodobej liečby. Latanoprost v terapeutických dávkach nemá žiadny signifikantný farmakologický vplyv na kardiovaskulárny a dýchací systém.

Timolol

Timolol je beta-1- a beta-2-(neselektívny) blokátor adrenergých receptorov, ktorý nemá významnejšiu vnútornú sympatomimetickú aktivitu, priamy kardiodepresívny alebo lokálny membrány stabilizujúci účinok. Beta-adrenergá blokáda znižuje srdcový výkon u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s ochorením srdca. U pacientov so závažnou poruchou funkcie srdcového svalu môže blokáda beta-adrenergých receptorov inhibovať stimulačný účinok sympatického nervového systému, ktorý je potrebný na udržanie adekvátnej srdcovej funkcie.

Blokáda beta-adrenergých receptorov v prieduškách a bronchioloch vedie k zvýšenej rezistencii dýchacích ciest bez antagonistickej aktivity parasympatika. Takýto účinok u pacientov s astmou alebo inými bronchospastickými ochoreniami je potenciálne nebezpečný (pozri časť 4.3 a 4.4). Očný roztok s timolólium-hydrogenmaleátom aplikovaný lokálne do oka znižuje zvýšený aj normálny vnútroočný tlak, ktorý je alebo nie je sprevádzaný glaukómom. Zvýšený vnútroočný tlak je hlavným rizikovým faktorom v patogenéze glaukomatóznej straty zorného poľa. Čím vyšší je vnútroočný tlak, tým väčšia je pravdepodobnosť glaukomatóznej straty zorného poľa a poškodenia optického nervu.

Presný mechanizmus hypotenzívneho účinku v oku nie je stanovený. Štúdie tonografie a fluórofotometrie u človeka naznačujú, že jeho prevládajúci účinok môže súvisieť so zníženou tvorbou moku. Avšak, v niektorých štúdiách sa pozorovalo mierne zvýšenie odtoku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

V štúdiách na stanovenie dávky XALACOM spôsobil významne väčší pokles priemerného diurnálneho vnútroočného tlaku v porovnaní s latanoprostom a timololom podávanými v monoterapii jedenkrát denne. Účinok XALACOMU na zníženie vnútroočného tlaku sa porovnával s podávaním latanoprostu a timololu oddelene v dvoch dobre kontrolovaných dvojito zaslepených 6-mesačných klinických štúdiách u pacientov s vnútroočným tlakom minimálne 25 mmHg alebo viac. Po 2 - 4 týždňovej "run-in" perióde s timololom (s priemerným poklesom vnútroočného tlaku o 5 mmHg) bol ďalší pokles diurnálneho

vnútroočného tlaku po 6 mesiacoch liečby o 3,1 mmHg v ramene s XALACOMOM, o 2,0 mmHg v ramene s latanoprostom a o 0,6 mmHg v ramene s timololom (dvakrát denne). Počas 6-mesačnej naväzujúcej otvorenej štúdií bol účinok XALACOMU na zníženie vnútroočného tlaku zachovaný.

Existujúce údaje nasvedčujú tomu, že večerné dávkovanie môže byť na zníženie vnútroočného tlaku účinnejšie ako ranné. Pri zvažovaní odporúčania ranného alebo večerného dávkovania je však treba dostatočne zvážiť životný štýl pacienta a pravdepodobnosť dodržiavania liečby pacientom.

Nástup účinku XALACOMU je do jednej hodiny a maximálny účinok sa prejaví do 6 - 8 hodín. Po opakovanom podaní sa ukázalo sa, že významná redukcia VOT pretrváva do 24 hodín od podania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpcia:

Latanoprost je izopropylový prekurzor, ktorý je po podaní do očí neúčinný, ale po hydrolýze esterázami v rohovke na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívny. Štúdie u ľudí ukázali, že maximálna koncentrácia v komorovom moku sa dosahuje približne 2 hodiny po lokálnom podaní samotného latanoprostu.

Distribúcia:

Distribučný objem u ľudí je $0,16 \pm 0,02$ l/kg. Kyselina latanoprostu sa môže merať v komorovom moku v priebehu prvých štyroch hodín a v plazme len počas prvej hodiny po lokálnom podaní.

Biotransformácia:

Latanoprost je izopropylový prekurzor, ktorý je hydrolyzovaný esterázami v rohovke na biologicky aktívnu kyselinu latanoprostu. Aktívna kyselina latanoprostu po dosiahnutí systémovej cirkulácie je primárne metabolizovaná v pečeni na 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor metabolity prostredníctvom β -oxidácie mastných kyselín.

Eliminácia:

Eliminácia kyseliny latanoprostu z ľudskej plazmy je rýchla ($t_{1/2} = 17$ minút) po intravenóznom aj lokálnom podaní. Systémový klírens je približne 7 ml/min/kg. Po β -oxidácii v pečeni sú metabolity vylučované predovšetkým obličkami. Približne 88 % lokálne podanej dávky a 98 % intravenózne podanej dávky sa vylúči v moči.

Timolol

Absorpcia a distribúcia

Maximálna koncentrácia timololu v komorovom moku sa dosahuje približne 1 hodinu po lokálnom podaní očnej roztokovej instilácie. Časť dávky sa absorbuje systémovo a maximálna plazmatická koncentrácia 1 ng/ml sa dosahuje 10 – 20 minút po lokálnom podaní jednej kvapky do každého oka jedenkrát denne (300 mikrogramov/deň).

Biotransformácia

Biologický polčas timololu v plazme je približne 6 hodín. Timolol sa významne metabolizuje v pečeni.

Eliminácia

Metabolity sa vylučujú do moču spolu s nezmeneným timololom.

Kombinované podanie latanoprostu a timololu

Nezistili sa farmakokinetické interakcie medzi latanoprostom a timololom, hoci v porovnaní s monoterapiou sa koncentrácia kyseliny latanoprostu v komorovom moku 1 - 4 hodiny po podaní XALACOMU zvýšila približne dvojnásobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých súčastí je dobre známy. Nezistili sa očné ani systémové nežiaduce účinky u králikov liečených lokálne fixnou kombináciou alebo súbežným podávaním latanoprostu a timololu v očnej roztokovej instilácii. Farmakologické štúdie bezpečnosti, štúdie genotoxicity a karcinogenity s každým z liečiv neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Latanoprost neovplyvňoval hojenie rán na rohovke oka králika, zatiaľ čo timolol inhiboval tento proces v králičom a opičom oku, ak sa podával viac než jedenkrát denne.

Latanoprost:

Systémové/očné účinky:

Očná a taktiež systémová toxicita latanoprostu sa skúmala u niekoľkých druhov zvierat. Vo všeobecnosti sa latanoprost dobre toleruje s bezpečnostným rozmedzím medzi klinickou očnou dávkou a systémovou toxicitou pri dávke minimálne 1 000-krát vyššej. Preukázalo sa, že vysoké dávky latanoprostu, približne 100-násobok klinickej dávky/kg telesnej hmotnosti, podávané intravenózne u opíc bez anestézie zvyšujú frekvenciu dýchania, čo pravdepodobne poukazuje na krátkodobú bronchokonstrikciu. U opíc sa latanoprost podával intravenózne v dávkach až 500 mikrogramov/kg bez výrazných účinkov na kardiovaskulárny systém. V štúdiách na zvieratách sa nezistilo, že by mal latanoprost senzibilizačné vlastnosti.

V oku sa nezistili žiadne toxické účinky pri dávkach až do 100 mikrogramov/oko/deň u králikov alebo opíc (klinická dávka je približne 1,5 mikrogramov/oko/deň). Latanoprost nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vnútroočný krvný obeh, keď sa používal v klinickej dávke a skúmal u opíc.

V chronických štúdiách očnej toxicity sa preukázalo, že podávanie latanoprostu v dávke 6 mikrogramov/oko/deň indukuje rozšírenie palpebrálnej štrbiny. Tento účinok je reverzibilný a vyskytuje sa pri vyšších dávkach ako je klinická dávka. Účinok sa u človeka nepozoroval.

Karcinogenita:

Štúdie karcinogenity u myší a potkanov boli negatívne.

Mutagenita:

Latanoprost bol negatívny v testoch reverznej mutácie u baktérií, génovej mutácie u myšacieho lymfómu a v mikronukleovom teste u myší. Chromozomálne aberácie sa pozorovali *in vitro* v ľudských lymfocytoch. Podobné účinky sa pozorovali pri prostaglandíne F_{2α}, prirodzene sa vyskytujúcom prostaglandíne, a naznačujú, že sa jedná o skupinový účinok.

Ďalšie štúdie mutagenity na *in vitro/in vivo* neplánovanej DNA syntéze u potkanov boli negatívne a naznačujú, že latanoprost nemá mutagénnu schopnosť.

Porucha fertility:

U latanoprostu sa nezistil účinok na samčiu a samičiu fertilitu v štúdiách na zvieratách. Po intravenózných dávkach až do 250 mikrogramov/kg/deň nebola u potkanov pozorovaná embryotoxicita. Avšak po intravenóznej dávke 5 mikrogramov/kg/deň (približne 100-násobok klinickej dávky) a viac, latanoprost spôsobil embryofetálnu toxicitu u králikov, ktorá bola charakterizovaná zvýšeným výskytom neskorej resorpcie a potratov a zníženou hmotnosťou plodu.

Teratogenita:

Nezistil sa žiadny teratogénny potenciál.

Timolólíum-hydrogenmaleát:

Karcinogenita:

V dvojročnej štúdií s timolólíum-hydrogenmaleátom podávaným perorálne potkanom došlo k štatisticky významnému zvýšeniu výskytu adrenálnych feochromocytómov u samcov potkanov, ktorým bol podávaný v dávke 300 mg/kg/deň (približne 42 000-násobok systémovej expozície po maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí). Podobné rozdiely sa nepozorovali u potkanov po perorálnych dávkach zodpovedajúcich približne 14 000-násobku maximálnej odporúčanej očnej dávky u ľudí.

V celoživotnej perorálnej štúdií u myši sa zistilo štatisticky významné zvýšenie výskytu benígnych a malígnych pľúcnych nádorov, benígnych polypov maternice a adenokarcinómov mliečnej žľazy u samíc myši pri dávke 500 mg/kg/deň (asi 71 000-násobok systémovej expozície po maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí), pri dávke 5 alebo 50 mg/kg/deň (približne 700 alebo 7 000-násobok systémovej expozície po maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí) sa však nepozorovalo. V následnej štúdií u samíc myši, u ktorých boli posmrtné vyšetrenia obmedzené na maternicu a pľúca, sa opäť pozorovalo štatisticky významné zvýšenie výskytu pľúcnych nádorov pri dávke 500 mg/kg/deň.

Zvýšený výskyt adenokarcinómov mliečnej žľazy bol sprevádzaný zvýšením sérového prolaktínu, ktoré sa vyskytovali u samíc myši po perorálnom podaní timolólíum-hydrogenmaleátu v dávke 500 mg/kg/deň, pri dávkach 5 alebo 50 mg/kg/deň sa však nezistili. Zvýšený výskyt adenokarcinómov mliečnej žľazy u hlodavcov súvisel s podávaním niekoľkých ďalších liekov, ktoré zvyšujú hladinu sérového prolaktínu, žiadna korelácia medzi hladinami prolaktínu a nádormi mliečnej žľazy sa však u ľudí nestanovila.

Mutagenita:

Timolólíum-hydrogenmaleát nevykazoval mutagénny potenciál pri testovaní *in vivo* (myši) v mikronukleovom teste a cytogenetickom teste (v dávkach až do 800 mg/kg) a *in vitro* v teste neoplastickej transformácie buniek (až do 100 mikrogramov/ml). V Amesových testoch súviseli najvyššie použité koncentrácie timolólíum-hydrogenmaleátu, 5 000 alebo 10 000 mikrogramov/miska, so štatisticky významnými zvýšeniami revertantov pozorovanými pri testovacím kmeni TA100 (v siedmich replikovaných testoch), u zvyšných troch kmeňov sa uvedený jav nepozoroval. V testoch s testovacím kmeňom TA100 sa nepozoroval žiadny trvalý vzťah medzi dávkou a odpoveďou a pomer testu a kontrolných revertantov nedosiahol 2. Pomer 2 sa zvyčajne považuje za kritérium pre pozitívny Amesov test.

Porucha fertility:

Štúdie reprodukcie a fertility u potkanov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov alebo samíc pri dávkach až do 21 000-násobku systémovej expozície po maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí.

Teratogenita:

Štúdie teratogenity s timolólíum-hydrogenmaleátom u myši, potkanov a králikov pri perorálnych dávkach až 50 mg/kg/deň (7 000-násobok systémovej expozície po maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí) nepreukázali fetálne malformácie. Hoci sa pri tejto dávke u potkanov pozorovala oneskorená osifikácia plodu, u potomstva sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na postnatálny vývoj. Dávky 1 000 mg/kg/deň (142 000-násobok systémovej expozície po maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí) boli maternotoxické u myši a viedli k zvýšenému počtu resorpcií plodu. Zvýšené fetálne resorpcie sa tiež pozorovali u králikov pri dávkach 14 000-krát vyšších ako je systémovej expozícia po maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí, v tomto prípade bez zjavnej maternotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
benzalkónium-chlorid
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339i)
hydrogenfosforečnan sodný (E339ii)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH 6,0)
hydroxid sodný (na úpravu pH 6,0)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Štúdie *in vitro* ukázali, že ak sa XALACOM kombinuje s očnými instiláciami obsahujúcimi tiomersal, dochádza ku precipitácii. Pri podávaní takýchto liekov súbežne s XALACOMOM má byť časový odstup medzi aplikáciou jednotlivých očných instilácií aspoň päť minút.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky (ak sa uchováva pri teplote 2-8 °C).
Pri teplote do 25 °C sa môže uchovávať do 10 týždňov.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaštičky: 4 týždne (ak sa uchováva pri teplote do 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorenú fľaštičku uchovávať v chladničke pri teplote 2 - 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.

Po otvorení fľaštičky uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Fľašku uchovávať vo vonkajšom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorň obal: fľaštička (objem 5 ml), kvapkací aplikátor, skrutkovací uzáver, vrchný ochranný kryt.

Vonkajší obal: papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Každá fľaštička obsahuje 2,5 ml očnej roztokovej instilácie.

Veľkosť balenia: 1 fľaštička x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml alebo 6 x 2,5 ml očnej roztokovej instilácie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred prvým použitím sa musí odstrániť vrchný ochranný kryt.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0078/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. februára 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. apríla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022