

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xalopticom 50 mikrogrami/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 50 mikrogramus latanoprostu (Latanoprostum) un 6,8 mg timolola maleāta (Timololi maleas), kas atbilst 5 mg timolola (Timololum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: benzalkonija hlorīds, fosfāts

Viens mililitrs šķīduma satur 0,2 mg benzalkonija hlorīds.

Viens mililitrs šķīduma satur 6,39 mg nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts un 2,89 mg bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts (kopējais fosfāts: 6,345 mg/ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums.

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Osmolalitāte: 280~320 mOsmol/kg

pH: 5,0-7,0

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Intraokulārā spiediena (IOS) pazemināšanai pacientiem ar atvērtā kakta glaukomu un okulāru hipertensiju, kuriem vietējas darbības bēta blokatori vai prostaglandīnu analogi nav pietiekami efektīvi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ieteicamā deva pieaugušiem (arī gados vecākiem pacientiem)

Ieteicamā terapija ir pa vienam pilienam slimā(s) acī(s) vienu reizi dienā.

Ja aizmirsta viena deva, ārstēšana jāturpina ar nākamo devu paredzētā laikā. Dienā nedrīkst pārsniegt vienu pilienus slimajā acī.

Lietošana

Aizspiežot asaru kanālu vai aizverot plakstiņus uz 2 minūtēm, samazinās zāļu sistēmiskā uzsūkšanās. Tādējādi tiek samazināts sistēmisko blakusparādību risks, un pastiprinās zāļu lokālā iedarbība.

Kontaktlēcas jāizņem pirms acu pilienu iepilināšanas, atpakaļ acīs tās ieliekot pēc 15 minūtēm (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Ja vienlaikus jālieto vairākas vietēji lietojamas acu zāles, tās jālieto ar vismaz 5 minūšu starplaiku.

Lietošana bērniem

Bērniem un pusaudžiem šo zāļu efektivitāte un drošums nav noteikts.

4.3. Kontrindikācijas

Xalopticom acu pilieni ir kontrindicēti pacientiem ar:

- reaktīvu elpceļu slimību, ieskaitot bronhiālo astmu vai bronhiālo astmu anamnēzē, smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību;
- sinusa bradikardiju, sinusa mezgla vājuma sindromu, sinoatriālo blokādi, ar sirds stimulatoru nekontrolētu 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāro blokādi, diagnosticētu sirds mazspēju, kardiogēnu šoku;
- paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sistēmiska iedarbība

Tāpat kā citas vietēji lietojamas acu zāles, arī Xalopticom uzsūcas sistēmiski. Bēta adrenergiskās sastāvdaļas timolola dēļ iespējamas tādas pašas kardiovaskulāras, pulmonālas un citas blakusparādības, kādas novērotas sistēmisko bēta adrenergisko blokatoru lietošanas gadījumā. Sistēmisko blakusparādību biežums pēc oftalmoloģiskas lietošanas ir mazāks nekā sistēmiskas lietošanas gadījumā. Lai samazinātu sistēmisko uzsūkšanos, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Sirds funkcijas traucējumi

Pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām (piemēram, koronāro sirds slimību, Princmetala stenokardiju un sirds mazspēju) un hipotensiju, terapija ar bēta-blokatoriem kritiski jāizvērtē, un jāapsver iespēja lietot zāles ar citām aktīvajām vielām. Pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām jānovēro, vai nerodas šo slimību pasliktināšanās pazīmes, kā arī blakusparādības.

Sakarā ar negatīvo ietekmi uz impulsa vadīšanas laiku, pacientiem ar pirmās pakāpes sirds blokādi bēta blokatori jālieto piesardzīgi.

Pēc timolola lietošanas ir ziņots par kardiālām reakcijām un — reti — par nāves gadījumiem saistībā ar sirds mazspēju.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacientiem ar smagiem perifērās cirkulācijas traucējumiem (piemēram, smagu Reino slimību vai Reino sindromu) zāles jālieto piesardzīgi.

Elpošanas traucējumi

Pēc dažu bēta blokatoru oftalmoloģiskas lietošanas ir ziņots par respiratorām reakcijām, tajā skaitā nāvi bronhu spazmu dēļ, pacientiem ar astmu. Xalopticom piesardzīgi jālieto pacientiem ar vieglu/vidēji smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) un vienīgi tad, ja potenciālais zāļu lietošanas ieguvums atsver iespējamo risku.

Hipoglikēmija/cukura diabēts

Tā kā bēta blokatori var maskēt akūtas hipoglikēmijas simptomus, šīs zāles piesardzīgi jānozīmē pacientiem ar noslieci uz spontānu hipoglikēmiju un pacientiem ar labilu cukura diabētu.

Bēta blokatori var maskēt hipertireozes simptomus.

Radzenes slimības

Oftalmoloģijā lietojami bēta blokatori var izraisīt acu sausumu. Pacienti ar radzenes slimībām jāārstē piesardzīgi.

Citi bēta blokatori

Ietekme uz intraokulāro spiedienu vai sistēmiskas bēta blokādes zināmā ietekme var pastiprināties, ja timololu lieto pacientiem, kuri jau lieto sistēmisku bēta blokatoru. Šādiem pacientiem rūpīgi jānovēro atbildes reakcija. Divu vietēji lietojamu bēta adrenoreceptoru blokatoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Anafilaktiskās reakcijas

Bēta blokatoru lietošanas laikā pacientiem ar atopiju vai smagu anafilaktisku reakciju anamnēzē pret dažādiem alergēniem var būt izteiktākas reakcijas uz atkārtotu kontaktu ar alergēniem, un var nereaģēt uz parastajām adrenalīna devām, ko izmanto anafilaktisku reakciju ārstēšanai.

Dzīslenes atslāņošanās

Ir ziņots par dzīslenes atslāņošanos, lietojot acs šķidrums veidošanos nomācošu terapiju (piemēram, timololu, acetazolamīdu) pēc filtrācijas procedūrām.

Ķirurģiska anestēzija

Oftalmoloģiskie līdzekļi, kam piemīt bēta blokatoru iedarbība, var bloķēt sistēmisko bēta agonistu, piemēram, adrenalīna, ietekmi. Ja pacients saņem timololu, anesteziologam jābūt par to informētam.

Vienlaicīga terapija

Timolols var mijiedarboties ar citām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams lietot divus vietējas darbības bēta blokatorus un divus vietējas darbības prostaglandīnus.

Ietekme uz acīm

Latanoprosts var pakāpeniski mainīt acu krāsu, palielinot brūnā pigmenta daudzumu varavīksnenē. Līdzīgi kā lietojot latanoprostu saturošus acu pilienus, arī lietojot Xalopticom ilgāk par vienu gadu, 16-20% pacientu novērota pastiprināta varavīksnenes pigmentācija (pamatojoties uz fotogrāfijām). Šo ietekmi novēro galvenokārt pacientiem ar jauktu krāsu varavīksneni, t.i., zaļi brūnu, dzeltenbrūnu vai zili/pelēki brūnu, un to izraisa melanīna daudzuma palielināšanās varavīksnenes stromas melanocītos. Parasti slimajā acī brūnais pigments ap zīlīti izplatās apļveidīgi virzienā uz perifēriju, bet brūnāka var kļūt arī visa varavīksnene vai tās daļas. Pacientiem ar viendabīgi zilām, pelēkām, zaļām vai brūnām acīm, divu gadu klīniskā pētījuma laikā ar latanoprostu, tikai retos gadījumos novērotas pārmaiņas.

Varavīksnenes krāsa mainās lēnām, tā var nebūt manāma vairākus mēnešus vai pat gadus un šīs pārmaiņas nav saistītas ar kādiem simptomiem vai patoloģiskām novirzēm.

Pēc terapijas pārtraukšanas nav novērota turpmāka brūnā pigmenta daudzuma palielināšanās varavīksnenē, bet krāsas pārmaiņa var būt neatgriezeniska.

Ārstēšana neietekmē ne varavīksnenes *naevus*, ne pigmenta graudus.

Nav novērota pigmenta uzkrāšanās trabekulārā zonā vai citur priekšējā kambarī, taču pacientu vajadzētu regulāri izmeklēt, un atkarībā no klīniskā stāvokļa var nākties pārtraukt ārstēšanu, ja varavīksnenes pigmentācija pastiprinās.

Pirms ārstēšanas pacients jāinformē par varbūtēju acu krāsas maiņu. Vienas acs ārstēšana var izraisīt pastāvīgu heterohromiju.

Nav pieredzes par latanoprostu lietošanu acu iekaisumu ārstēšanā, kā arī neovaskulāras vai hroniskas slēgtā kakta glaukomas vai atvērtā kakta glaukomas ārstēšanā pacientiem ar mākslīgo lēcu un pigmentglaukomu. Latanoprosts neietekmē vai maz ietekmē acs zīlīti, taču nav lietošanas pieredzes slēgtā kakta glaukomas akūtas lēkmes gadījumā. Tādēļ šādos gadījumos Xalopticom ieteicams lietot piesardzīgi, līdz tiks iegūta lielāka pieredze.

Latanoprosts piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir herpētisks keratīts, un no tā lietošanas jāizvairās aktīva *herpes simplex* keratīta gadījumā, kā arī pacientiem, kam anamnēzē ir atkārtots herpētisks keratīts, kas specifiski saistīts ar prostaglandīnu analogiem.

Ārstēšanas laikā ar latanoprostu novērota makulas tūska, arī cistoīda makulas tūska. Šādi novērojumi ir galvenokārt pacientiem ar afakiju, pacientiem ar mākslīgo lēcu, kam ir plīsus lēcas mugurējā kapsula, kā arī pacientiem ar zināmiem makulas tūskas riska faktoriem. Šiem pacientiem Xalopticom jālieto piesardzīgi.

Konservanti

Xalopticom satur benzalkonija hlorīdu, ko parasti izmanto kā konservantu oftalmoloģiskās zālēs. Ziņots, ka benzalkonija hlorīds var izraisīt acu kairinājumu, sausās acs simptomus un var ietekmēt asaru slāni un radzenes virsmu. Jālieto piesardzīgi pacientiem ar sausās acs sindromu un pacientiem, kuru radzene var būt bojāta. Ilgstoši lietojot, pacienti jānovēro.

Kontaktlēcu lietošana

Mīkstās kontaktlēcas var absorbēt benzalkonija hlorīdu, un tas var mainīt kontaktlēcu krāsu. Pirms šo zāļu lietošanas pacients jāizņem kontaktlēcas, un tās jāievieto atpakaļ pēc 15 minūtēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar Xalopticom nav veikti specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi.

Ir saņemti ziņojumi par intraokulārā spiediena paradoksālu paaugstināšanos, ja okulāri vienlaicīgi lietoti divi prostaglandīnu analogi. Tādēļ divu vai vairāku prostaglandīnu, prostaglandīnu analogu vai prostaglandīnu atvasinājumu vienlaicīga lietošana nav rekomendēta.

Ja oftalmoloģijā lietojamu bēta blokatoru šķīdumu lieto vienlaikus ar perorāli lietojamiem kalcija kanālu blokatoriem, bēta adrenoerģiskiem blokatoriem, antiaritmiskajiem līdzekļiem (tostarp amiodaronu), uzpirkstītes glikozīdiem, parasimpatomimētiskajiem līdzekļiem vai guanetidīnu, ir iespējama darbības summēšanās, kā rezultātā var rasties hipotensija un/vai izteikta bradikardija.

Ir ziņots par pastiprinātu sistēmisku bēta blokādi (piemēram, palēninātu sirdsdarbību, depresiju), kad lietota kombinēta terapija ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, hinidīnu, fluoksetīnu, paroksetīnu) un timololu.

Var tikt pastiprināta ietekme uz intraokulāro spiedienu vai zināmām, sistēmiskām bēta-bloķējošām reakcijām, ja Xalopticom tiek nozīmēti pacientiem, kuri jau saņem perorālo bēta-adrenerģisko receptoru bloķējošo līdzekli. Tādēļ nav rekomendēta vienlaicīga divu vai vairāku vietējas darbības bēta-adrenerģisko receptoru bloķējošo līdzekļu lietošana.

Ir saņemti reti ziņojumi par midriāzes gadījumiem, kas radušies, vienlaikus lietojot oftalmoloģiskos bēta blokatorus un adrenalīnu (epinefrīnu).

Lietojo bēta blokatorus, var pastiprināties hipertensīvās reakcijas pēkšņas klonidīna terapijas pārtraukšanas gadījumā.

Bēta blokatori var pastiprināt pretdiabēta līdzekļu hipoglikēmisko darbību. Bēta blokatori var maskēt hipoglikēmijas simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos nav konstatēts, ka latanoprosts vai timolols jebkādā veidā ietekmētu tēviņu vai mātišu fertilitāti.

Grūtniecība

Latanoprosts

Nav pietiekamu datu par latanoprostu lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks uz cilvēkiem nav zināms.

Timolols

Nav pietiekamas informācijas par timolola lietošanu grūtniecēm. Timololu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Informāciju par to, kā samazināt sistēmisku uzsūkšanos, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Epidemioloģiskos pētījumos netika atklāta malformatīva iedarbība, bet, bēta blokatorus lietojot perorāli, tika novērota intrauterīnās augšanas palēnināšanās. Turklāt jaundzimušajiem ir novērotas bēta receptoru blokādes pazīmes un simptomi (piemēram, bradikardija, hipotensija, elpošanas traucējumi un hipoglikēmija), ja bēta blokatori ir lietoti līdz dzemdībām. Ja Xalopticom acu pilienus lieto līdz dzemdībām, jaundzimušais pirmajās dzīves dienās rūpīgi jāuzrauga.

Līdz ar to Xalopticom nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Bēta blokatoris izdalās mātes pienā. Tomēr, lietojot timolola acu pilienus ārstnieciskā devā, maz ticams, ka krūts pienā nonāks tāds daudzums timolola, kas zīdaiņim varētu izraisīt bēta blokādes klīniskos simptomus. Skatīt 4.2. apakšpunktu par to, kā mazināt sistēmisko absorbciju. Latanoprosts un tā metabolīti var izdalīties mātes pienā. Tādēļ barošanas ar krūti periodā Xalopticom acu pilienus nedrīkst lietot.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Acu pilienus lietošana var radīt pārejošu redzes miglošanos. Kamēr šī reakcija nav pārgājusi, pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Latanoprosts izraisītās nevēlamās blakusparādības pārsvarā saistītas ar reakcijām acīs. Rezultātos no paplašinātiem latanoprosts/timolola pētījumiem, 16 – 20% pacientu pastiprinājās varavīksnenes pigmentācija, kura var saglabāties pastāvīgi. Atklātā, 5 gadu latanoprosts drošuma pētījumā, 33% pacientu attīstījās varavīksnenes pigmentācija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citas ar acīm saistītas blakusparādības pārsvarā bija pārejošas un parādījās pēc zāļu lietošanas. Vairums būtisko timolola blakusparādību ir sistēmiskas, tostarp bradikardija, aritmija, sastrēguma sirds mazspēja, bronhu spazmas un alerģiskas reakcijas.

Tāpat kā citas vietēji lietojamās oftalmoloģiskās zāles, arī timolols absorbējas sistēmiskajā asinsritē. Tas var izraisīt līdzīgas blakusparādības sistēmiski lietojamiem bēta blokatoriem. Sistēmisko blakusparādību biežums pēc vietējo oftalmoloģisko zāļu lietošanas ir mazāks nekā lietojot sistēmiski.

Uzskaitītās blakusparādības ietver reakcijas, kas novērotas ar oftalmoloģiski lietotiem bēta blokatoriem.

Zemāk uzskaitītas ar latanoprosta + timolola terapiju saistītas blakusparādības, kuras novērotas klīniskajos pētījumos.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma secībā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1.tabula: Xalacom pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēmu klase | Ļoti bieži $\geq 1/10$ | Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ | Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$ |
|-------------------------------|---|---|---|
| Nervu sistēmas traucējumi | | | Galvassāpes |
| Acu bojājumi | Pastiprināta varavīksnenes pigmentācija | Sāpes acī, acs kairinājums (ieskaitot dzelšana, dedzināšana, nieze, svešķermeņa sajūta acī) | Radzenes bojājumi, konjunktivīts, blefarīts, acs hiperēmija, neskaidra redze, pastiprināta asarošana, |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | | Izsitumi, nieze |

Papildus nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā, spontānos ziņojumos un pieejamās literatūras datos, lietojot Xalopticom aktīvās vielas atsevišķi.

Attiecībā uz latanoprostu

Nevēlamo blakusparādību 2.tabula: Latanoprosts

| Orgānu sistēmu klase | Nevēlamās blakusparādības |
|---|--|
| Infekcijas un infestācijas | Herpētiskais keratīts |
| Nervu sistēmas traucējumi | Reibonis |
| Acu bojājumi | Skropstu un apmatojuma izmaiņas uz plakstiņa (skropstas garākas, biežākas, pigmentācija, skropstu palielināšanās skaits); punktveida keratīts; periorbitālā tūska; irīts; uveīts; makulas tūska, ieskaitot cistoīdo makulāro tūsku; sausas acis; keratīts; radzenes tūska un erozijas; trihiāze; varavīksnenes cista; fotofobija; periorbitālas un plakstiņa pārmaiņas, kā rezultātā padziļinās acs plakstiņa rieva; plakstiņa tūska, lokalizētas ādas reakcijas uz plakstiņiem; acu konjunktīvas pseidopemfigoīds ⁺ ; tumšāka plakstiņu ādas krāsa |
| Sirds funkcijas traucējumi | Stenokardija, nestabila stenokardija, sirdsklauves |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Astma, astmas paasinājums, aizdusa |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Slikta dūša*; vemšana* |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Sāpes muskuļos un locītavās |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Sāpes krūtīs |

*Ziņotās ar biežumu retāk

+ Iespējama saistība ar konservantu benzalkonija hlorīdu

Attiecībā uz timololu:

Nevēlamo blakusparādību 3. tabula: Timolola maleāts (okulāra lietošana)

| Orgānu sistēmu klase | Nevēlamās blakusparādības |
|---|---|
| Imūnās sistēmas traucējumi | Sistēmiskas alerģiskas reakcijas, ieskaitot, anafilaktiskas reakcijas, angioneirotiskā tūska, nātrene, lokāli un ģeneralizēti izsitumi, nieze |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Hipoglikēmija |
| Psihiskie traucējumi | Atmiņas zudums, bezmiegs, depresija, murgi, halucinācijas |
| Nervu sistēmas traucējumi | Cerebrovaskulārs notikums, cerebrāla išēmija, reibonis, <i>myasthenia gravis</i> simptomu pastiprināšanās, parestēzija, galvassāpes, sinkope |
| Acu bojājumi | Dzīslenes atslāņošanās pēc filtrācijas operācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu par īpašiem brīdinājumiem), radzenes erozija, keratīts, diplopija, samazināta radzenes jutība, acu kairinājuma simptomi (piemēram, dedzināšana, dzeļošas sāpes, nieze, asarošana un apsārtums), sausas acis, ptoze, blefarīts, redzes miglošanās |
| Ausu un labirinta bojājumi | Troksnis ausīs |
| Sirds funkcijas traucējumi | Sirdsdarbības apstāšanās, sirds mazspēja, atrioventrikulārā blokāde, sastrēguma sirds mazspēja, sāpes krūtīs, aritmija, bradikardija, tūska, sirdsklauves |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | Aukstas plaukstas un pēdas, hipotensija, Reino sindroms |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības | Bronhospazmas (galvenokārt pacientiem ar jau iepriekš diagnosticētu bronhospastisku slimību), klepus, apgrūtināta elpošana |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Vēdersāpes, vemšana, caureja, sausa mute, disgeizija, dispepsija, nelaba dūša |
| Ādas un zemādas audu Bojājumi | Ādas izsitumi, psoriāzei līdzīgi izsitumi, psoriāzes uzliesmojums, alopēcija |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Sāpes muskuļos |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | Seksuāla disfunkcija, pazemināts libido |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Astēnija, nogurums |

Ļoti reti saistībā ar fosfātu saturošu acu pilieņu lietošanu dažiem pacientiem ar nozīmīgiem radzenes bojājumiem ir aprakstīti radzenes pārkaļķošanās gadījumi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā15, Rīgā, LV 1003; tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami dati par Xalopticom pārdozēšanas gadījumiem.

Sistēmiskas timolola pārdozēšanas simptomi ir: bradikardija, hipotensija, bronhu spazmas un sirdsdarbības apstāšanās. Ja rodas šādi simptomi, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Pētījumi rāda, ka timololu nevar viegli izvadīt ar dialīzi.

Bez acu kairinājuma un konjunktīvas hiperēmijas citas okulāras vai sistēmiskas blakusparādības latanoprostā pārdozēšanas gadījumā nav novērotas.

Ja latanoprosts nejauši lietots iekšķīgi, varētu būt noderīga šāda informācija:

Terapija: ja nepieciešams, kuņģa skalošana.

Simptomātiska ārstēšana

Latanoprosts tiek plaši metabolizēts, pirmo reizi izejot cauri aknām. Intravenoza 3 mikrogrami/kg infūzija veselīgiem brīvprātīgiem neizraisīja nekādus simptomus, bet 5,5 – 10 mikrogrami/kg deva radīja sliktu dūšu, sāpes vēderā, reiboni, nogurumu, karstuma viļņus un svīšanu. Šīs izpausmes bija viegli vai mēreni izteiktas un izzuda bez ārstēšanas 4 stundu laikā pēc infūzijas pārtraukšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi – bēta adrenoreceptoru blokatori – timolols, kombinācijas

ATĶ kods: S01ED51

Darbības mehānisms

Xalopticom sastāv no divām sastāvdaļām: latanoprostā un timolola maleāta. Šīs abas sastāvdaļas pazemina paaugstinātu intraokulāro spiedienu (IOS) ar dažādu darbības mehānismu palīdzību, un apvienotā ietekme izraisa papildu IOS pazemināšanos, salīdzinot ar atsevišķu katras sastāvdaļas lietošanu.

Latanoprosts – prostaglandīna F₂-alfa analogs – ir selektīvs prostanoīdu FP receptoru agonists, kas pazemina IOS, palielinot intraokulārā šķidruma atteci. Svarīgākais darbības mehānisms ir palielinātā uveosklerālā atcece. Cilvēkam novērots, ka nedaudz palielinās arī atceces spēja (samazinās trabekulārās zonas atceces pretestība). Latanoprosts būtiski neietekmē intraokulārā šķidrums veidošanos, asiņu un šķidrums barjeru un intraokulāro asinsriti. Ilgstoša latanoprostā lietošana acīs pērtiķiem, kuriem bija veikta ekstrakapsulāra lēcas ekstrakcija, neietekmēja tīklenes asinsvadus, kas tika noteikts fluorescētā angiogrāfijā. Īslaicīgas ārstēšanas laikā latanoprosts neizraisīja fluoresceīna noplūdi cilvēka acs mugurējā daļā mākslīgās lēcas gadījumā.

Timolols ir bēta-1 un bēta-2 (neselektīvs) adrenoerģisks receptoru blokators, kam nepiemīt būtiska iekšēja simpatomimētiska darbība, tieša nomācoša ietekme uz miokardu un membrānu stabilizējoša darbība. Timolols pazemina IOS, mazinot šķidrums veidošanos skropstiņepitēlijā.

Precīzs darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots, taču iespējama endogēnās beta adrenergiskās stimulācijas izraisīta palielinātā cikliskā AMF sintēzes kavēšana. Atklāts, ka timolols būtiski neietekmē asiņu un šķidrums barjeras plazmas olbaltumu caurlaidību. Trušiem timolols pēc ilgstošas lietošanas neietekmēja reģionālo acu asinsriti.

Farmakodinamiskās īpašības

Devu noteikšanas pētījumos latanoprosts + timolols ievērojami vairāk samazināja vidējo diennakts IOS, salīdzinot ar monoterapijā lietotiem latanoprostu un timololu vienu reizi dienā. Divos labi kontrolētos dubultmaskētos sešu mēnešu ilgos klīniskos pētījumos latanoprostā + timolola pazeminošā darbība tika salīdzināta ar latanoprostā un timolola monoterapiju pacientiem, kuriem IOS bija vismaz

25 mm/Hg vai augstāks. Pēc 2-4 nedēļu terapijas ar timololu (vidējā IOS pazemināšanās no randomizācijas brīža bija 5 mm Hg), pēc 6 mēnešu terapijas tika novērots papildus vidējā diennakts IOS pazemināšanās par 3,1 mm/Hg ar lanoprostu + timololu, par 2,0 mm/Hg ar latanoprostu un par 0,6 mm/Hg ar timololu (lietotu divas reizes dienā). Latanoprostu + timolola izraisītā IOS pazemināšanās saglabājās šo pētījumu 6 mēnešu pagarinājuma atklātajā fāzē.

Pieejamie dati liecina, ka vakara deva ir iedarbīgāka IOS pazemināšanā, nekā lietojot no rīta. Tomēr, izlemjot par nozīmēšanu vakarā vai no rīta, jāņem vērā pacienta paradumi un dzīves stils.

Jāņem vērā, ka pie fiksētās kombinācijas nepietiekamas efektivitātes, varētu būt efektīva atsevišķi timolola vienu reizi dienā un latanoprostu vienu reizi dienā nozīmēšana.

Latanoprostu + timolola darbība sākas stundas laikā un maksimālo efektu sasniedz 6–8 stundās. Adekvātu IOS pazeminošu efektu novēroja līdz 24 stundām pēc devas lietošanas vairākkārtēju devu lietošanas gadījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Latanoprosts

Latanoprosts ir izopropilestera priekšzāles, kas pašas ir neaktīvas. Latanoprosts kļūst bioloģiski aktīvs pēc hidrolīzes līdz skābei, ko veic esterāzes radzenē. Priekšzāles labi uzsūcas caur radzeni un viss medikaments, kas iekļūst acs šķidrumā, hidrolizējas, ejot cauri radzenei. Pētījumi cilvēkam rāda, ka maksimālā apmēram 15–30 ng/ml koncentrācija intraokulārā šķidrumā tiek sasniegta aptuveni divas stundas pēc ārīgas latanoprostu monopreparāta lietošanas. Pēc ārīgas lietošanas pērtiķiem latanoprosts izplatās galvenokārt acs priekšējā daļā, konjunktīvā un acu plakstiņos.

Latanoprostu skābes plazmas klīrenss ir 0,40 l/h/kg, tai ir mazs izkliedes tilpums (0,16 l/kg), izraisot īsu eliminācijas pusperiodu no plazmas (17 minūtes). Pēc ārīgas lietošanas acī latanoprostu skābes sistēmiskā bioloģiskā pieejamība ir 45%. 87% latanoprostu skābes saistās ar plazmas olbaltumiem.

Acī latanoprosts praktiski nemetabolizējas. Galvenais metabolisms notiek aknās. Galveniem metabolītiem – 1,2-dinor- un 1,2,3,4-tetranormetabolītiem – pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota bioloģiska aktivitāte vai tā ir vāja. Šie metabolīti tiek izvadīti pārsvarā ar urīnu.

Timolols

Maksimālā timolola koncentrācija intraokulārā šķidrumā tiek sasniegta apmēram 1 stundas laikā pēc ārīgas acu pilienu lietošanas. Daļa devas uzsūcas sistēmiski un maksimālo 1 ng/ml koncentrāciju plazmā sasniedz 10–20 minūtes pēc ārīgas viena piliena lietošanas katrā acī reizi dienā (300 mikrogrami dienā). Timolola eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 6 stundas. Timolols ekstensīvi metabolizējas aknās. Metabolīti tiek izvadīti urīnā kopā ar nelielu daudzumu nemainīta timolola.

Xalopticom

Nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp latanoprostu un timololu, kaut gan 1 – 4 stundas pēc Xalopticom lietošanas tika novērota, apmēram, divkārt lielāka latanoprostu skābes koncentrācija intraokulārā šķidrumā, salīdzinot ar monoterapiju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atsevišķo sastāvdaļu okulārās un sistēmiskās īpašības attiecībā pret drošumu ir labi noskaidrotas. Trušiem, ko ārīgi ārstēja ar noteiktu kombināciju vai ar vienlaikus lietotiem latanoprostu un timolola acu šķīdumiem, nenovēroja nelabvēlīgu okulāru vai sistēmisku iedarbību. Drošuma farmakoloģiskie, genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi ar katru sastāvdaļu nav atklājuši īpašu bīstamību cilvēkam.

Latanoprosts neietekmēja radzenes ievainojumu sadzīšanu trušu acīs, kamēr timolols, ievadīts biežāk, nekā vienu reizi dienā, trušu un pērtiķu acīs procesu palēnināja.

Latanoprosts neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, un tam nebija teratogēna iedarbība attiecībā uz žurkām un trušiem. Žurkām netika konstatēta embriotoksicitāte pēc līdz pat 250 mikrogramu/kg/dienā intravenozas ievadīšanas. Taču latanoprosts izraisa augļa embrija toksicitāti, kas raksturojas ar palielinātu vēlo rezorbciju un abortu, kā arī samazinātu augļa svaru, trušiem pie intravenozām devām 5 mikrogrami/kg/dienā (apmēram 100 klīniskās devas) un vairāk.

Timolols neuzrādīja ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu auglību, kā arī teratogēno potenciālu pelēm, žurkām un trušiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs hlorīds
Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts
Benzalkonija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Pētījumi *in vitro* uzrādīja nogulšņu veidošanos, ja acu pilieni, kas satur tiomersālu, tiek sajaukti ar latanoprostu/timolola acu pilieniem. Ja šādas zāles tiek lietotas vienlaicīgi ar Xalopicom acu pilieniem, acu pilieni jālieto ar vismaz piecu minūšu starplaiku.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērtā veidā: 2 gadi
Uzglabāšanas laiks pēc pudelītes pirmās atvēršanas: 28 dienas
Uzglabāšana pēc atvēršanas: uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt pudelīti ārējā kartona iepakojumā, sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt ledusskapī (2 °C–8 °C).
Par uzglabāšanas nosacījumiem pēc zāļu pudelītes atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ZBPE pudelīte (5 ml), pilinātājs, ABPE skrūvējams vāciņš, ZBPE virsējais vāciņš ar drošības gredzenu.

Katrā pudelītē ir 2,5 ml acu pilienu šķīduma.

Xalopicom acu pilienu šķīduma iepakojuma lielumi:
1 pudelīte x 2,5 ml
3 pudelītes x 2,5 ml
6 pudelītes x 2,5 ml

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pirms lietošanas jānoņem virsējais vāciņš.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

11-0116

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. 06. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 12.11.2015

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2022