

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xalcom 50 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție oftalmică conține latanoprost 50 micrograme și timolol 5 mg sub formă de maleat de timolol 6,8 mg.

Excipient cu efect cunoscut: clorură de benzalconiu 0,20 mg/ml.

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339i) (cu conținut total de fosfat 6,3 mg/ml).

Fosfat disodic (E 339ii) 2,89 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede, incoloră, fără particule în suspensie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare (PIO) la pacienți cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiune intraoculară, care răspund insuficient la tratamentul cu beta-blocante sau analogi ai prostaglandinelor administrate topic.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Xalcom la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite și nu este recomandată utilizarea medicamentului la acești pacienți până când nu vor fi disponibile date suplimentare.

Adulți (inclusiv vârstnici):

Doza uzuală este de o picătură Xalcom instilată în ochiul/ochii afectat/afecțați, o dată pe zi.

Doza trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi.

După instilare, se recomandă ocluzia nazolacrimală sau închiderea ușoară a pleoapei. Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate oftalmic, având ca rezultat diminuarea reacțiilor adverse sistemice.

În cazul omiterii unei doze, tratamentul se continuă cu doza următoare, conform schemei de tratament. Doza zilnică nu trebuie să depășească o picătură în ochiul afectat.

#### Mod de administrare:

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de instilarea picăturilor oculare și pot fi reintroduse după 15 minute.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la interval de cel puțin 5 minute.

Pentru a preveni contaminarea vârfului picurător și a soluției, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Boli cu hiperreactivitate a căilor respiratorii cum sunt astmul bronșic sau antecedentele de astm bronșic, bronhopneumopatie cronică obstructivă severă.
- Bradicardie sinusală, bloc sino-atrial, sindromul de nod sinusal, bloc atrio-ventricular de gradul II sau III necontrolat cu pacemaker, insuficiență cardiacă insuficient controlată prin tratament, șoc cardiogenic.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efecte sistemice

Ca și alte medicamente topice oftalmice, Xalcom poate fi absorbit sistemic. Datorită timolului, pot să apară reacții adverse cardio-vasculare și pulmonare specifice beta-blocantelor.

#### Reacții cardiace

La pacienții care prezintă afecțiuni cardiovasculare (ex. boală coronariană, boală de nod sinusal, tulburări circulatorii periferice – Sindrom Raynaud, hipotensiune, angina Prinzmetal, insuficiență cardiacă) tratamentul cu beta-blocante trebuie obligatoriu evaluat și ar trebui luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați cu privire la apariția semnelor de agravare a acestor afecțiuni sau a reacțiilor adverse.

Datorită efectului negativ asupra conductibilității cardiace, beta-blocanții trebuie folosiți cu precauție la pacienții cu bloc cardiac grad I.

#### Reacții vasculare

Pacienții cu tulburări vasculare periferice severe (ex. forme grave de sindrom Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

#### Reacții respiratorii

În urma administrării de maleat de timolol au fost raportate reacții respiratorii și cardiace, inclusiv deces datorat bronhospasmului la pacienții cu astm și, rar, deces asociat insuficienței cardiace. Precauție trebuie avută și în cazul administrării Xalcom la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) ușoară sau moderată și numai când beneficiul este mai mare decât potențialul risc.

#### Hipoglicemie/diabet

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență pacienților cu hipoglicemie spontană sau cu diabet insulino-dependent necontrolat, deoarece pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

De asemenea, beta-blocantele pot masca semnele de hipertiroidism.

#### Modificări corneene

Beta-blocanții cu administrare oftalmică pot induce uscăciunea ochilor. Pacienții care au afectare corneeană trebuie tratați cu precauție.

Prostaglandinele și analogii de prostaglandine sunt materiale biologice active care pot fi absorbite prin tegument. Femeile gravide sau care intenționează să rămână gravide trebuie să ia anumite măsuri de precauție pentru a evita expunerea directă la conținutul flaconului. În eventualitatea neplăcută a contactului cu conținutul flaconului, se spală imediat zona expusă.

#### Reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de reacții anafilactice severe la mai mulți alergeni pot să nu reacționeze la dozele uzuale de adrenalină folosite pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

#### Terapia concomitentă/alți agenți beta-blocanți

Timololul poate interacționa cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi accentuate atunci când Xalcom este administrat pacienților deja în tratament cu beta-blocante orale.

#### Alți analogi de prostaglandine

Utilizarea concomitentă a două sau mai multe prostaglandine, analogi de prostaglandine sau derivați de prostaglandine nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### Modificări ale pigmentării irisului

Latanoprostul poate modifica treptat culoarea ochilor prin creșterea numărului de granule de pigment brun în iris. Similar experienței cu latanoprost sub formă de picături oftalmice, hiperpigmentarea irisului a fost observată la 16-20% dintre pacienții tratați cu Xalcom timp de până la 1 an (pe baza fotografiilor). Modificarea culorii ochilor a fost observată cu precădere la pacienți cu iris având mai multe culori, de exemplu: verde-căprui, galben-căprui, albastru-căprui sau cenușiu-căprui și este datorată creșterii conținutului de melanină în melanocitele stromale ale irisului. În mod caracteristic, pigmentația brună din

jurul pupilei se extinde excentric, spre periferia irisului, dar întreg irisul sau părți ale acestuia pot deveni brun mai închis. La pacienții cu ochi de culoare omogenă - albaștri, gri, verzi sau căprui, această modificare a fost observată rareori în cursul celor 2 ani de tratament din cadrul studiului clinic cu latanoprost.

Modificarea culorii irisului se instalează lent și poate să nu fie vizibilă timp de luni până la ani și nu a fost asociată cu simptome sau modificări patologice.

După întreruperea tratamentului nu a fost observată accentuarea în continuare a hiperpigmentării brune a irisului, dar modificarea de culoare deja dobândită poate fi permanentă.

Nici nevi, nici pistrui de la nivelul irisului nu au fost influențați de tratament.

Acumularea de pigment în rețeaua trabeculară sau oriunde în camera anterioară nu a fost observată, dar pacienții trebuie examinați regulat și, în funcție de starea clinică, dacă hiperpigmentarea irisului persistă, se poate decide întreruperea tratamentului.

Înainte de instituirea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității acestor schimbări de culoare. Tratamentul unilateral poate duce la heterocromie permanentă.

#### Modificări ale pleoapelor și genelor

În asociere cu utilizarea latanoprost, a fost raportată hiperpigmentarea tegumentului pleoapei, care poate fi reversibilă.

Latanoprost poate modifica treptat genele și pilozitatea fină la nivelul ochiului tratat; aceste modificări includ creșterea lungimii, grosimii, pigmentării și numărului genelor sau firelor de păr și creșterea genelor cu orientare dezordonată. Modificările genelor sunt reversibile după întreruperea tratamentului.

#### Glaucom

Nu există experiență legată de administrarea latanoprostului la pacienții cu glaucom de natură inflamatorie, neovasculară, unghi iridocornean închis cronic sau glaucom congenital, glaucom cu unghi deschis la pacienți cu pseudofachie și glaucom pigmentar. Latanoprost nu a afectat sau a avut un efect negliabil asupra pupilei, dar nu este consemnată nici o experiență în ceea ce privește crizele acute ale glaucomului cu unghi închis. De aceea, până ce se acumulează suficientă experiență, Xalcom trebuie folosit cu prudență în aceste situații.

#### Keratită herpetică

Latanoprost trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de keratită herpetică și trebuie evitată administrarea la pacienții cu keratită activă cauzată de herpesul simplex sau la cei cu antecedente de keratită herpetică recidivantă în special în asociere cu analogi de prostaglandine.

#### Edem macular

În timpul tratamentului cu latanoprost s-au raportat cazuri de edem macular, inclusiv edem macular chistoid. Acestea au apărut mai ales la pacienți cu afachie, la pacienți cu pseudofachie cu ruptură de capsulă

posterioră sau la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular. Xalcom trebuie folosit cu prudență la acești pacienți.

### Detașări coroidiene

În cazul tratamentului cu antiglaucomatoase apoase (de exemplu, timolol, acetazolamidă) au fost raportate detașări coroidiene după procedurile de filtrare.

### Anestezia

Preparatele oftalmologice care conțin beta-blocanți pot bloca efectul beta-agoniștilor sistemici (ex. adrenalina). Anestezistul trebuie informat din timp asupra faptului că pacientul este în tratament cu timolol.

### Conservant

Xalcom conține clorură de benzalconiu, care este utilizată cu rol de conservant în mod normal în produsele oftalmice. Clorura de benzalconiu a fost raportată ca producând keratopatii punctate și/sau keratopatii toxice ulcerative, poate cauza iritație oculară. Este necesară monitorizarea cu atenție în cazul utilizării frecvente sau prelungite a Xalcom la pacienți cu uscăciune oculară sau în cazul în care corneea este compromisă.

### Folosirea lentilelor de contact

Lentilele de contact pot absorbi clorură de benzalconiu, care este cunoscută pentru decolorarea lentilelor de contact moi. Lentilele de contact trebuie scoase înaintea utilizării Xalcom, dar pot fi reinsertate după 15 minute (vezi pct. 4.2).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile.

Au fost raportate cazuri de creștere paradoxală a presiunii intraoculare după administrarea oftalmică concomitentă a doi analogi de prostaglandine. Astfel, nu este recomandată utilizarea a două sau mai multe prostaglandine, analogi de prostaglandine sau derivați de prostaglandine.

Asocierea administrării oftalmice a soluției de beta-blocant cu blocanți ai canalelor de calciu, blocanți beta-adrenergici, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitalice, parasimpatomimetice, guanetidină, administrate oral a generat, prin efect aditiv, hipotensiune și / sau bradicardie marcată.

**Beta blocada sistemică (bradicardie, depresie) este potențată de tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP2D6 (chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.**

Efectul asupra presiunii intraoculare al beta blocadei sistemice poate fi potențat atunci când Xalcom este administrat la pacienți care au deja tratament cu blocanți beta-adrenergici orali. Utilizarea a două sau mai multe blocante beta-adrenergice topice nu este recomandată.

Midriaza a fost raportată ocazional la pacienții care au primit tratament concomitent cu beta-blocanți oftalmici și adrenalină (epinefrină).

Crizele hipertensive apărute în cazul întreruperii bruște a tratamentului cu clonidină pot fi potențate de beta-blocanți.

Beta-blocanții pot crește efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor. Beta-blocanții pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina

##### Latanoprost:

Nu există date adecvate privind utilizarea latanoprost la femeia gravidă. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om.

##### Timolol:

Studii epidemiologice bine controlate privind administrarea sistemică de beta-blocante nu au demonstrat efecte dismorfogene sau teratogene, dar la feți și nou-născuți au fost observate unele efecte farmacologice, cum este bradicardia.

În consecință, Xalcom nu trebuie administrat în timpul sarcinii (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Timololul se excretă în laptele matern. Latanoprostul și metaboliții săi pot trece în laptele matern. De aceea, Xalcom nu trebuie administrat femeilor care alăptează.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Instilarea picăturilor oftalmice poate determina încetșarea tranzitorie a vederii. Pacienții nu trebuie să conducă sau să folosească utilaje atâta timp cât tulburarea nu a dispărut.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pentru Latanoprost, majoritatea reacțiilor adverse observate sunt legate de sistemul ocular. Conform datelor obținute din faza de extensie a studiilor pivot pentru Xalcom, 16-20% dintre pacienți au dezvoltat hiperpigmentarea irisului, care poate fi permanentă. Într-un studiu de siguranță deschis, cu o durată de 5 ani pentru Latanoprost, 33% dintre pacienți au dezvoltat pigmentarea irisului (vezi pct. 4.4). Alte reacții adverse oculare sunt în general tranzitorii și apar la administrarea dozei. Pentru timolol, cele mai grave reacții adverse sunt de natură sistemică, incluzând bradicardie, aritmie, insuficiența cardiacă congestivă, bronhospasm și reacții alergice.

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice cu Xalcom sunt prezentate în continuare.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție : foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ) și foarte rare ( $< 1/10.000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor cu Xalcom

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>	<b>Frecvente ≥1/100 și &lt;1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥1/1.000 și &lt;1/100</b>
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee
Tulburări oculare	Hiperpigmentarea irisului	Durere oculară, iritație oculară (inclusiv cu senzație de înțepătură, arsură și prurit)	Disfuncție corneană, conjunctivită, blefarită, hiperemie conjunctivală, încheșurarea vederii, lăcrimare excesivă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie, prurit

Reacții adverse suplimentare specifice utilizării componentelor individuale ale Xalcom, au fost raportate atât din studii clinice cât și în rapoarte spontane sau literatura disponibilă.

Pentru Latanoprost, acestea sunt:

**Reacții adverse, tabelul 2: Latanoprost**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	Keratită herpetică
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli
Tulburări oculare	Schimbări la nivelul genelor și a pilozității fine de pe pleoape (alungirea, îngroșarea, închiderea la culoare și creșterea numerică a genelor); keratită punctată, edem periorbital; irită; uveită; edem macular inclusiv edem macular cistoid (la pacienți cu afakie, cu pseudofakie și ruptura capsulei posterioare a cristalinului sau la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru apariția edemului macular); uscăciune oculară; keratită; edem cornean; eroziuni corneene; trichiază; chist irian; fotofobie; modificări periorbitale și ale pleoapei care duc la adâncirea șanțului palpebral; edem palpebral; reacție tegumentară localizată la nivelul pleoapelor; pseudopemfigoid al conjunctivei oculare; hiperpigmentarea tegumentului palpebral
Tulburări cardiace	Angină*; angină instabilă; palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Astm, exacerbări ale astmului, dispnee
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie; artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică

**Reacții adverse, tabelul 2: Latanoprost**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
---	------------------------

Pentru Timolol acestea sunt:

**Reacții adverse, tabelul 3: Timolol maleat (administrare oftalmică)**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice sistemice inclusiv reacție anafilactică, edem angioneurotic, urticarie, erupție cutanată tranzitorie localizată sau generalizată, prurit
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie
Tulburări psihice	Amnezie, insomnie, depresie, coșmaruri, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, amețeli, accentuarea semnelor și simptomelor la pacienții cu miastenia gravis, cefalee, sincopă
Tulburări oculare	Detășare coroidiană după chirurgie filtrantă (vezi pct. 4.4), eroziuni corneene, keratită, diplopie, scăderea sensibilității corneene, semne și simptome de iritație oculară (de exemplu, senzație de arsură, înțepătură, prurit, lăcrimare și roșeață), uscăciune oculară, ptoză palpebrală, blefarită, încețoșarea vederii
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus
Tulburări cardiace	Stop cardiac, insuficiență cardiacă, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă congestivă, dureri toracice, aritmie, bradicardie, edem, palpitații
Tulburări vasculare	Extremități reci, hipotensiune arterială, fenomenul Raynaud
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm (mai ales la pacienții cu afecțiuni bronhospastice preexistente), tuse, dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale, vărsături, diaree, xerostomie, disgeuzie, dispepsie, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, erupție psoriaziformă, exacerbarea psoriazisului, alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Disfuncție sexuală, libido scăzut
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, fatigabilitate

Au fost raportate foarte rar cazuri de calcifiere corneeană care a fost asociată cu utilizarea picăturilor oftalmice cu conținut de fosfați la unii pacienți care prezentau leziuni corneene semnificative.



Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există date privind supradozajul cu Xalcom la om.

Semnele și simptomele supradozajului cu timolol sunt: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și stop cardiac. În cazul apariției acestor simptome, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Studiile au demonstrat că timololul nu este dializabil.

Exceptând iritația oculară și hiperemia conjunctivală, nu se cunosc alte reacții adverse oculare sau sistemice consecutive supradozajului cu latanoprost.

Dacă se ingeră accidental latanoprost următoarele măsuri pot fi utile:

Tratament: Dacă este necesar, spălături gastrice; tratament simptomatic. Latanoprost este metabolizat în cea mai mare parte la nivelul primului pasaj hepatic. Perfuzia intravenoasă cu 3 micrograme/kg la voluntarii sănătoși nu a indus simptome, dar dozele de 5,5-10 micrograme/kg au produs greață, dureri abdominale, amețeli, oboseală, înroșirea bruscă a feței și transpirații. Aceste efecte au fost ușoare sau moderate în intensitate și s-au remis fără nici un tratament în primele 4 ore de la terminarea perfuziei

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: produse oftalmologice agenți beta-blocanți - timolol, combinații, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

Xalcom conține două substanțe active: latanoprost și maleat de timolol. Acestea scad presiunea intraoculară crescută (PIO) prin mecanisme de acțiune diferite, efectele combinate ducând la o reducere suplimentară a PIO față de fiecare component în parte.

Latanoprostul, un analog de prostaglandină F2 $\alpha$ , este un agonist selectiv pentru receptorul prostaglandinic FP care scade presiunea intraoculară prin creșterea filtrării umorii apoase. Principalul mecanism de acțiune constă în creșterea filtrării uveosclerale. În plus, la om a fost raportată o oarecare accentuare a facilitării

filtrării (diminuarea rezistenței la filtrarea trabeculară). Latanoprostul nu are nici un efect semnificativ asupra producerii de umoare apoasă, barierei hemato-apoase sau circulației sanguine intraoculare. Tratamentul pe termen lung cu latanoprost instilat intraocular la maimuțe cărora li s-au efectuat în prealabil extracție extracapsulară de cristalin, nu a afectat vascularizația retiniană, fapt demonstrat prin angiografie cu fluoresceină. În cursul tratamentului pe termen scurt la om, latanoprostul nu a determinat scurgerea fluoresceinei în camera posterioară la persoanele cu pseudoafachie.

Timololul este un blocant al receptorilor beta-1 și beta-2 (neselectiv) adrenergici, fără acțiune intrinsecă simpatomimetică semnificativă, de deprimare miocardică directă sau de stabilizare membranară. Timololul reduce PIO prin inhibarea formării de umoare apoasă în epiteliul ciliar.

Încă nu se cunoaște mecanismul exact de acțiune, dar este posibilă inhibarea sintezei crescute de AMP ciclic datorate stimulării beta-adrenergice. S-a demonstrat că timololul nu afectează în mod semnificativ permeabilitatea barierei hemato-apoase față de proteinele plasmatiche. La iepuri, timololul nu a avut efecte asupra circulației sanguine oculare regionale după tratamentul pe termen lung.

Efecte farmacodinamice

Efecte clinice

În studiile de tatonare a dozelor, Xalcom a scăzut semnificativ mai mult PIO medie diurnă comparativ cu latanoprostul și timololul administrate o dată pe zi sub formă de monoterapie. În două studii clinice bine controlate, dublu-orb, cu durata de 6 luni, efectul de reducere a PIO indus de Xalcom a fost comparat cu monoterapiile cu latanoprost și timolol administrate la pacienți cu o PIO de cel puțin 25 mmHg sau mai mult. Urmând unei etape inițiale de 2-4 săptămâni de tratament cu timolol (scăderea medie a PIO cu 5 mmHg față de momentul înrolării), după încă 6 luni de tratament cu Xalcom, latanoprost și timolol (de două ori pe zi), au fost înregistrate diminuări suplimentare ale PIO, cu 3,1, 2,0 și, respectiv, 0,6 mmHg. Efectul de scădere a PIO indus de Xalcom s-a menținut în perioada de 6 luni de extensie în regim deschis a acestor studii.

Datele existente sugerează că administrarea în cursul serii este mai eficientă în scăderea PIO decât administrarea în cursul dimineții. În orice caz, atunci când se recomandă administrarea dozei fie dimineața fie seara, trebuie acordată considerația necesară stilului de viață al pacientului și complianței acestuia față de momentul zilei ales pentru efectuarea tratamentului.

Trebuie luat în considerare faptul că în cazul unei eficacități insuficiente a combinației fixe, conform rezultatelor obținute din studii, administrarea separată de Timolol de două ori pe zi și Latanoprost o dată pe zi poate totuși fi eficientă.

La om, scăderea presiunii intraoculare începe la aproximativ 1 oră de la administrare, iar efectul maxim este atins după 6-8 ore. Efectul de scădere a presiunii intraoculare în cazul administrării repetate se menține cel puțin 24 de ore.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Latanoprost

Latanoprostul este un precursor (pro-medicament) reprezentat de esterul izopropilic; acesta este inactiv, însă devine biologic activ după hidrolizare cu formarea consecutivă de acid latanoprostic. Forma de pro-

medicament se absoarbe rapid prin corneea, întreaga cantitate care pătrunde în umoarea apoasă fiind hidrolizată în timpul trecerii prin corneea. Studiile efectuate la om arată ca atingerea concentrației maxime în umoarea apoasă - aproximativ 15-30 ng/ml, are loc la 2 ore după administrarea locală de latanoprost. Studii efectuate la maimuțe au evidențiat că latanoprostul se distribuie în cea mai mare parte în segmentul anterior, la nivelul conjunctivelor și pleoapelor.

Acidul latanoprostic are un clearance plasmatic de 0,40 l/oră și kg și un volum mic de distribuție - de 0,16 l/kg, ceea ce are ca rezultat un timp scurt de înjumătățire, respectiv de 17 minute. După administrarea topică oftalmică, biodisponibilitatea sistemică a acidului latanoprostic este de 45%. Acidul latanoprostic se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 87%.

Metabolizarea acidului latanoprostic la nivelul ochiului este practic inexistentă, aceasta având loc în cea mai mare parte în ficat. În studiile efectuate la animale s-a arătat că principalii metaboliți ai acidului latanoprostic, 1,2-dinor și 1,2,3,4-tetranor, au activitate biologică foarte slabă sau absentă și se excretă în cea mai mare parte prin urină.

#### Timolol

Concentrația maximă de timolol în umoarea apoasă este atinsă după aproximativ 1 oră de la administrarea locală a soluției oftalmice. O parte din doză se absoarbe în circulația sistemică, iar concentrația plasmatică maximă de 1 ng/ml este înregistrată după 10 – 20 de minute de la administrarea locală a unei picături în fiecare ochi, o dată pe zi (300 micrograme/zi). Timololul are un timp de înjumătățire de 6 ore și se metabolizează în cea mai mare parte la nivelul ficatului. Metaboliții sunt excretați în urină împreună cu o cantitate redusă de timolol nemodificat.

#### Xalcom

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice între latanoprost și timolol, însă comparativ cu administrarea separată (în monoterapie) a celor două componente, concentrația de acid latanoprostic înregistrată în umoarea apoasă după 1 - 4 ore de la administrarea de Xalcom a fost dublă.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța administrării topice oftalmice și sistemice a celor două componente este bine stabilită. Nu au existat reacții adverse oculare sau sistemice la iepurii care au primit tratament local cu combinația fixă sau cu soluții oftalmice de latanoprost și timolol, administrate concomitent. Studiile farmacologice de siguranță, genotoxicitate și carcinogenicitate ale fiecărei componente au arătat absența riscurilor pentru om. Latanoprostul nu a afectat vindecarea plăgilor corneene la ochiul de iepure, în vreme ce timololul a inhibat acest proces la ochiul de iepure și maimuță, în condițiile în care a fost administrat de mai multe ori pe zi.

Latanoprostul nu a afectat fertilitatea la masculii sau femelele de șobolan și nu a avut potențial teratogen la șobolan sau iepure. De asemenea, la șobolani nu a fost înregistrat nici un fenomen de embriotoxicitate după administrarea intravenoasă a unor doze de până la 250 micrograme/kg și zi. Cu toate acestea, administrarea intravenoasă a unor doze de 5 micrograme/kg și zi (de aproximativ 100 de ori doza terapeutică) sau mai mari de latanoprost la iepuri a produs fenomene de toxicitate embrio-fetală, caracterizate prin creșterea incidenței resorbției tardive și a avorturilor și prin scăderea greutateii fetale. Timololul nu a avut efecte asupra fertilității la masculii sau femelele de șobolan; de asemenea, nu a avut potențial teratogen la șoareci, șobolani sau iepuri.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Clorură de benzalconiu  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E 339i)  
Fosfat disodic (E 339ii)  
Soluție de acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului la 6)  
Soluție de hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului la 6)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Studii *in vitro* au arătat că administrarea concomitentă a Xalcom-ului cu soluții oftalmice ce conțin tiomersal produce precipitate. În cazul administrării acestor medicamente concomitent cu Xalcom, soluția oftalmică va fi administrată la interval de cel puțin 5 minute.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani - după ambalarea pentru comercializare  
4 săptămâni - după prima deschidere a flaconului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Înainte de prima deschidere a flaconului: A se păstra la frigider (2°C -8°C) în ambalajul original.  
După prima deschidere a flaconului: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se utiliza în cel mult 4 săptămâni (vezi pct. 6.3).

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din PEJD natur, de capacitate 5 ml, cu un conținut de 2,5 ml soluție, prevăzut cu picurător monobloc din PEJD sau PEMD natur, închis cu capac cu filet de culoare galbenă din PEÎD.  
Peste capac se aplică un capac de protecție din PEJD natur.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Capacul suplimentar de protecție trebuie îndepărtat înainte de utilizare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7421/2015/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.