

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксалаком 50 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор
Xalacom 50 micrograms/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа латанопрост (*latanoprost*) 50 микрограма и тимололов малеат (*timolol maleate*) 6,8 mg, еквивалентни на 5 mg тимолол (*timolol*).

Помощни вещества с известно действие:

Бензалкониев хлорид 0,2 mg/ml

Динатриев фосфат (E339ii), натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339i) (съдържащи общо фосфат 6,3 mg/ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Разтворът е прозрачна, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ксалаком е показан при възрастни (включително пациенти в старческа възраст) за намаление на вътреочното налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома и повишено очно налягане, при които има недостатъчен отговор към локално приложени бета-блокери или простагландинови аналози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително при пациенти в старческа възраст)

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ксалаком при деца и юноши не са установени.

Начин на приложение

Контактните лещи трябва да се свалят преди прилагане на капките за очи и може да се поставят отново след 15 минути (вж. точка 4.4).

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20060549

Разрешение № 72472 / 17-07-2026

BG/MA/MP -

Одобрение №



Когато се прилага натиск върху назолакрималния канал или се затворят клепачите за две минути, системната абсорбция се понижава. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и засилване на локалната активност.

4.3 Противопоказания

Ксалаком е противопоказан при пациенти с:

- Реактивно респираторно заболяване, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, синоатриален блок, атриовентрикуларен блок втора или трета степен, който не е контролиран с пейсмейкър, изразена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Системни ефекти

Подобно на други локално прилагани очни лекарства, Ксалаком се резорбира системно. Поради бета-адренергичния компонент тимолол, може да се проявят същите сърдечно-съдови, белодробни и други нежелани реакции, като тези, наблюдавани при системно приложени бета-блокери. Честотата на системните НЛР след приложение в окото е по-ниска в сравнение с тази след системно приложение. За понижаване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Сърдечни нарушения

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, ангина на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония лечението с бета-блокери трябва да бъде непременно оценено, а лечението с други активни вещества трябва да се преразгледа. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания трябва да следят за признаци на влошаване на тези заболявания и на нежелани реакции.

Поради негативният им ефект върху времето на провеждане на импулса, бета-блокерите трябва да се прилагат при пациенти със сърдечен блок първа степен само с повишено внимание.

След прилагане на тимолол са съобщавани реакции от страна на сърцето и, рядко, смърт поради сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Пациенти с тежки циркулаторни нарушения (напр. тежки форми на болест на Raynaud или синдром на Raynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Дихателни нарушения

Има съобщения за дихателни реакции след прилагане на някои бета-блокери с употреба в офталмологията, включително дължаща се на бронхоспазм смърт при пациенти с астма. Ксалаком трябва да се прилага внимателно при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза надвишава възможния риск.



Хипогликемия/диабет

Бета-блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти със спонтанна хипогликемия или при пациенти с нестабилен диабет, тъй като бета-блокери могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокери могат също да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

Заболявания на роговицата

Бета-блокери за приложение в окото могат да предизвикат сухота в очите. Пациенти със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани внимателно.

Други бета-блокери

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системна бета-блокада може да се потенцират, когато тимолол се прилага при пациенти, които вече приемат системен бета-блокери. Ефектът при тези пациенти трябва строго да се наблюдава. Употребата на два локални бета-блокери не се препоръчва (вижте точка 4.5).

Анафилактични реакции

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

Отлепване на хориоидеята

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

Хирургична анестезия

Офталмологичните продукти, съдържащи бета-блокери може да блокират системните бета-адренергични ефекти напр. тези на адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът приема тимолол.

Съпътстваща терапия

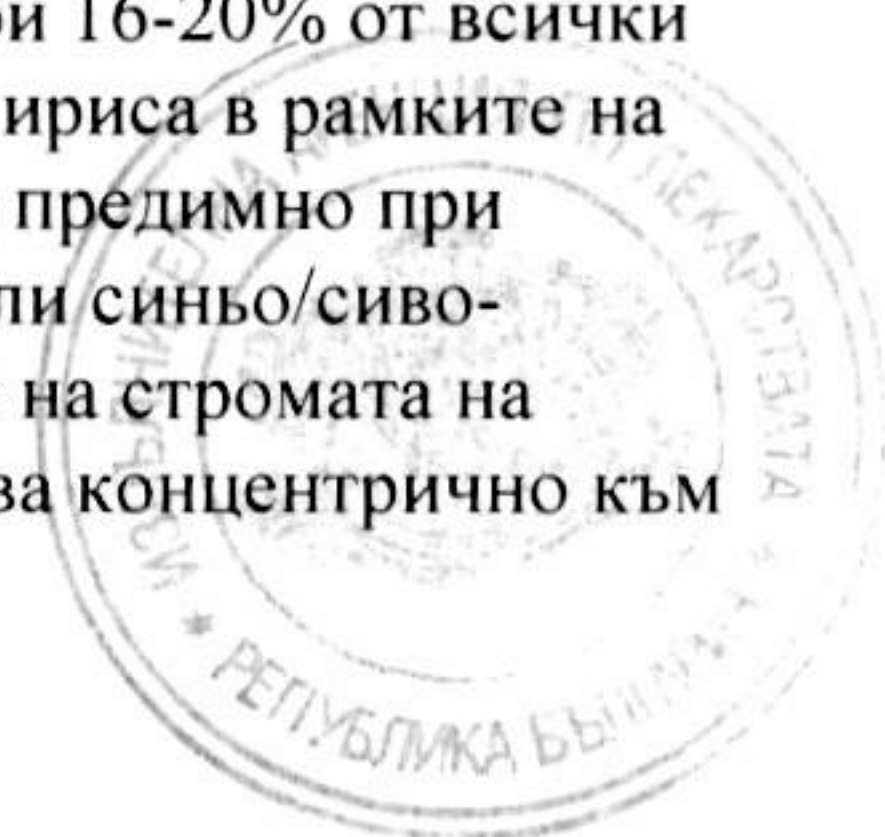
Тимолол може да взаимодейства с други лекарства (вж. точка 4.5).

Други простагландинови аналози

Не се препоръчва едновременното използване на два или повече простагландини, простагландинови аналози или простагландинови производни (вж. точка 4.5).

Промени в пигментацията на ириса

Латанопрол може постепенно да промени цвета на очите, като повишава количеството на кафяв пигмент в ириса. Подобно на установеното при капки за очи латанопрол, при 16-20% от всички пациенти, лекувани с Ксалаком, е наблюдавана увеличена пигментация на ириса в рамките на една година (основаващо се на фотографии). Този ефект е бил наблюдаван предимно при пациенти със смесено оцветени ириси, т.е. зелено-кафяви, жълто-кафяви или синьо/сиво-кафяви и се дължи на повишеното съдържание на меланин в меланоцитите на стромата на ириса. Обикновено кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към



периферията на засегнатите очи, но целият ирис или части от него може да станат по-кафяви. По време на две години терапия в клинични проучвания с латанопрост, такава промяна е била наблюдавана рядко при пациенти с хомогенно сини, сиви, зелени или кафяви очи.

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

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

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

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

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

Промени в клепача и миглите

Във връзка с употребата на латанопрост се съобщава за потъмняване на кожата на клепача, което може да е обратимо.

Латанопрост може постепенно да предизвика промени в миглите и околоочния мъх на лекуваното око. Тези промени включват повишена дължина, дебелина, пигментация и брой на миглите или фините косъмчета, както и израстване на миглите в неправилна посока. Промените в миглите са обратими след спиране на лечението.

Глаукома

Няма документиран опит с латанопрост при възпалителна, неоваскуларна или хронична закритоъгълна глаукома, при откритоъгълна глаукома при пациенти с псевдофакия и при пигментна глаукома. Латанопрост има съвсем слаб или никакъв ефект върху зеницата, но няма документиран опит при остри атаки от закритоъгълна глаукома. Поради това, при тези състояния се препоръчва Ксалаком да се прилага внимателно до натрупването на повече опит.

Херпетичен кератит

Латанопрост трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за херпетичен кератит и трябва да се избягва в случаи на активен херпес симплекс кератит и при пациенти с анамнеза за рецидивиращ херпетичен кератит, особено свързан с употребата на простагландинови аналози.

Макулен едем

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

Консервант

Ксалаком съдържа бензалкониев хлорид, който обикновено се използва като консервант в офталмологичните продукти. Има съобщения, че бензалкониевият хлорид причинява точковидна кератопатия и/или токсична улцеративна кератопатия, може да причини очно дразнене. При честа или продължителна употреба на Ксалаком се изисква внимателно



проследяване на пациентите със сухота в очите или при заболявания, при които роговицата е нарушена.

Контактни лещи

Контактните лещи могат да абсорбират бензалкониевия хлорид, за който е известно, че обезцветява контактните лещи. Контактните лещи трябва да се свалят преди прилагане на Ксалаком, но могат да се поставят отново след 15 минути (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за специфични лекарствени взаимодействия с Ксалаком.

Има съобщения за парадоксални повишения на вътреочното налягане вследствие едновременното очно приложение на два простагландинови аналога. Поради това, не се препоръчва употребата на два или повече простагландина, простагландинови аналози или простагландинови производни.

Съществува възможност за адитивни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато капки за очи с тимолол се приложат заедно с перорални блокери на калциевите канали, бета-блокери, антиаритмични средства (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин.

При комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол се съобщава за потенцирана системна бета-блокада (напр. понижена сърдечна честота, депресия).

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада може да се усилят, когато Ксалаком се прилага на пациенти, които вече приемат перорален бета-блокери, а употребата на два или повече локални бета-блокери не се препоръчва.

Понякога се съобщава за мидриаза вследствие едновременната употреба на бета-блокери за приложение в окото и адреналин (епинефрин).

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

Бета-блокерите могат да увеличат хипогликемичния ефект на антидиабетните агенти. Бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на хипогликемия (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

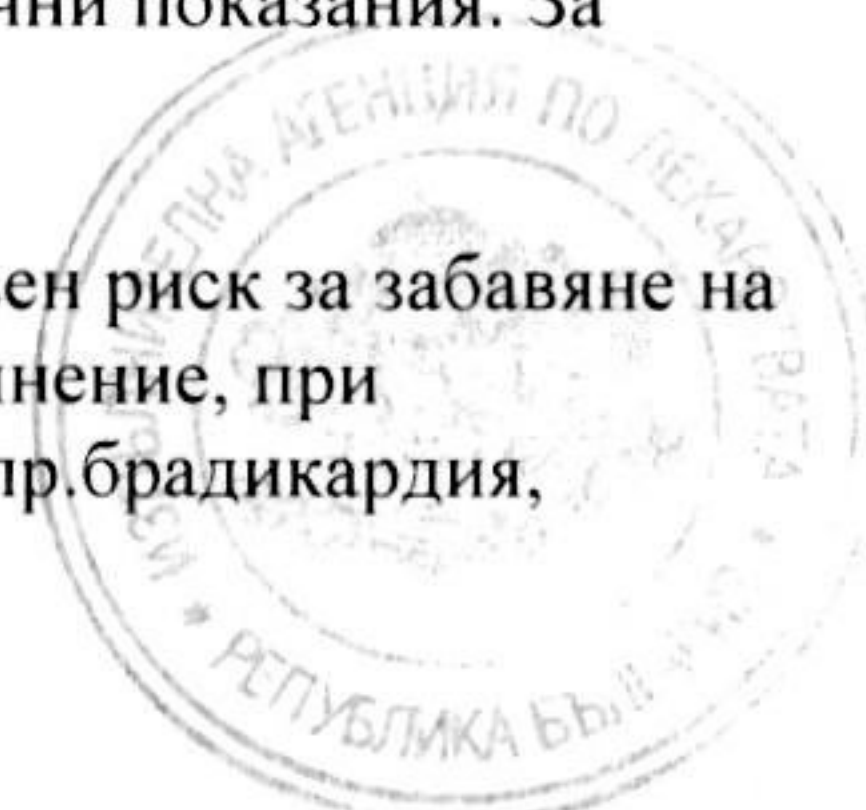
Латанопрост

Няма достатъчно данни за употребата на латанопрост при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Тимолол

Няма достатъчно данни за употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да бъде използван по време на бременност, освен ако не са налице категорични показания. За понижаване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Епидемиологични проучвания не са показали поява на малформации, освен риск за забавяне на растежа в утробата, когато бета-блокери са приемани перорално. В допълнение, при новороденото са наблюдавани признаци и симптоми на бета-блокада (напр. брадикардия,



хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия), когато бета-блокери са приемани до момента на раждане. Ако Ксалаком се прилага до момента на раждане, новороденото трябва внимателно да се проследява през първите дни след раждането.

Следователно Ксалаком не трябва да се използва по време на бременност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Бета-блокерите се екскретират в кърмата. Въпреки това, в терапевтичните дози, в които тимолол се използва в очните капки, е малко вероятно в кърмата да премине количество, достатъчно да предизвика клинични симптоми на бета-блокада при кърмачето. За понижаване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Латанопрост и неговите метаболити могат да преминат в кърмата. Поради това Ксалаком не трябва да се използва при жени, които кърмят.

Фертилитет

Не са установени ефекти както на латанопрост, така и на тимолол върху мъжкия или женския фертилитет в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ксалаком повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Подобно на други очни продукти, инстилацията на капките за очи може да предизвика преходно замъгляване на зрението. Докато не изчезне, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции на латанопрост са очни. В данните от разширената фаза на основните проучвания с Ксалаком, при 16-20% от пациентите е наблюдавана увеличена пигментация на ириса, която може да бъде постоянна. В отворено 5-годишно проучване за безопасност с латанопрост, при 33% от пациентите е наблюдавана увеличена пигментация на ириса (вж. точка 4.4). Другите очни нежелани реакции по принцип са преходни и възникват след прилагане на доза. За тимолол, най-сериозните нежелани реакции по естество са системни, включващи брадикардия, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, бронхоспазъм и алергични реакции.

Както останалите продукти за приложение в окото, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да причини нежелани реакции, подобни на тези при системните бета-блокери. Честотата на системните НЛР след приложение в окото е по-ниска в сравнение с тази при системно приложение. Изброените нежелани реакции включват реакции, характерни за класа бета-блокери, употребявани в офталмологията.

Нежеланите реакции, свързаните с лечението и наблюдавани в клинични проучвания с Ксалаком, са изброени по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по честота, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в изпитванията на Ксалаком

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Нарушения на нервната система			Главоболие
Нарушения на очите	Хиперпигментация на ириса	Болка в окото, дразнене на окото (вкл. смъдене, парене, сърбеж, усещане за чуждо тяло в окото)	Нарушения на роговицата, конюнктивит, блефарит, очна хиперемия, замъглено зрение, повишено сълоотделяне
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Кожен обрив, сърбеж

Допълнителни нежелани реакции, специфични за употребата на отделните компоненти на Ксалаком, които са съобщени или в клинични проучвания, или спонтанни съобщения, или в наличната литература.

За латанопрост, те са:

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции при латанопрост

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Херпетичен кератит
Нарушения на нервната система	Замайване
Нарушения на очите	Промени в миглите и околоочния мъх (увеличени дължина, дебелина, пигментация и брой на миглите); точковиден кератит; периорбитален едем; ирит; увеит; макулен едем, вкл. кистоиден макулен едем (при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна капсула на лещата или при пациенти с известни рискови фактори за макулен едем); сухо око; кератит; роговичен едем; ерозия на роговицата; трихиаза; киста на ириса; фотофобия; периорбитални промени и промени в клепача, водещи до задълбочаване на клепачната бразда; едем на клепача; локализирана кожна реакция по клепачите; псевдопемфигиод на очната конюнктива ⁺ ; потъмняване на кожата на клепачите
Сърдечни нарушения	Стенокардия*, нестабилна стенокардия, палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Астма, влошаване на астма, задух
Стомашно-чревни нарушения	Гадене*, повръщане*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гърдите



Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции при латанопрост

Системо-органен клас	Нежелани реакции
----------------------	------------------

*Нежелани реакции, установени по време на постмаркетинговия период, с честота, определена като „нечести“

*Може да бъде потенциално свързано с консерванта бензалкониев хлорид

За тимолол, те са:

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции при тимололов малеат (очно приложение)

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Системни алергични реакции, включително анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, сърбеж
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия
Психични нарушения	Загуба на памет, безсъние, депресия, кошмари, халюцинации
Нарушения на нервната система	Мозъчно-съдов инцидент, церебрална исхемия, замаяност, засилване на признаците и симптомите на миастения гравис, парестезия, главоболие, синкоп
Нарушения на очите	Отлепване на хориоидеята след антиглаукомна операция (вижте точка 4.4), ерозия на роговицата, кератит, диплопия, намалена чувствителност на роговицата, признаци и симптоми на очно дразнене (напр. парене, смъдене, сърбеж, болка и зачервяване), сухота в очите, птоза, блефарит, замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, атрио-вентрикуларен блок, застойна сърдечна недостатъчност, болка в гърдите, аритмия, брадикардия, оток, палпитации
Съдови нарушения	Студени ръце и крака, хипотония, феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхоспазъм (предимно при пациенти със съществуващо бронхоспастично заболяване), кашлица, задух
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, повръщане, диария, сухота в устата, дисгеузия, диспепсия, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив, псориазис, обостряне на псориазис, алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нарушена сексуална функция, понижено либидо
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, уморемост

Много рядко са съобщавани случаи на калцификация на роговицата при някои пациенти със значително увредени роговици във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфати.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма налични данни при хора за предозиране с Ксалаком.

Симптоми

Симптомите на системно предозиране с тимолол са: брадикардия, хипотония, бронхиален спазъм и спиране на сърцето.

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

Лечение

При появата на симптоми на предозиране лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Ако се погълне случайно, може да бъде полезна следващата информация:

Проучванията показват, че тимолол не се диализира лесно. Необходим е стомашен лаваж. Латанопрост се метаболизира в значителна степен по време на първото преминаване през черния дроб. При здрави доброволци, интравенозна инфузия на 3 микрограма/kg не е предизвикала никакви симптоми, но доза от 5,5-10 микрограма/kg предизвиква гадене, коремна болка, замаяване, уморяемост, горещи вълни и изпотяване. По тежест, тези явления са били леки до умерени и са преминавали без лечение в рамките на 4 часа след прекратяване на инфузията.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

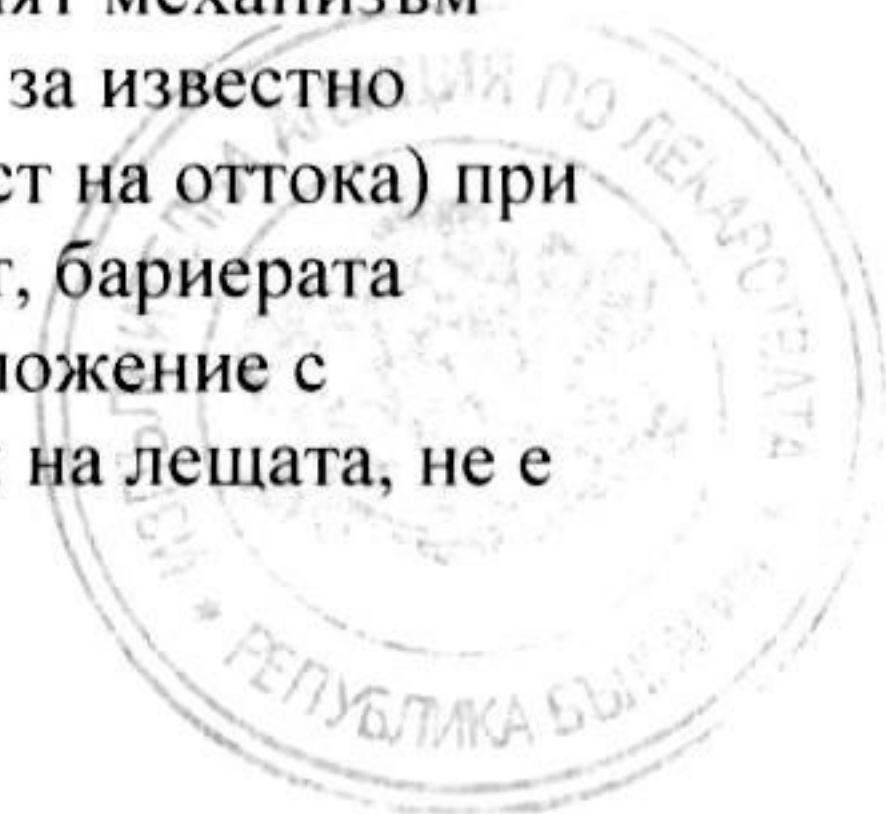
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични бета-блокери – тимолол, комбинации
АТС код: S01ED51

Механизъм на действие

Ксалаком се състои от два компонента: латанопрост и тимололов малеат. Тези два компонента намаляват повишеното вътреочно налягане (ВОН) по различен механизъм на действие и комбинираният ефект води до допълнително понижение на ВОН, в сравнение с всяко от съединенията, приложено самостоятелно.

Латанопрост, аналог на простагландин $F_{2\alpha}$, е селективен агонист на рецептора на простаноид FP , който намалява ВОН, като увеличава оттока на вътреочна течност. Основният механизъм на действие е увеличеният увеосклерален отток. Допълнително има съобщения за известно увеличение на капацитета за отток (намаляване на трабекуларната резистентност на оттока) при хора. Латанопрост няма значим ефект върху образуването на вътреочна течност, бариерата кръв-вътреочна течност или вътреочната циркулация на кръвта. Хронично приложение с латанопрост в очите на маймуна, която е претърпяла извънкапсулна екстракция на лещата, не е



повлияло кръвоносните съдове на ретината, което е било определено посредством флуоресцентна ангиография. При краткосрочно лечение латанопрост не е причинил излив на флуоресцин в задния очен сегмент на очите при пациенти с псевдофакия.

Тимолол е бета-1 и бета-2 (неселективен) блокиращ адренергичния рецептор агент, който няма съществена вътрешна симпатикомиметична активност, директно потискащо миокарда действие или мембраностабилизираща активност. Тимолол намалява ВОН като понижава образуването на вътреочна течност в цилиарния епител.

Точният механизъм на действие не е ясно установен, но се предполага инхибиране на предизвикания от ендогенна бета-адренергична стимулация засилен синтез на цикличен АМФ. Не е установено сигнификантно влияние на тимолол върху пропускливостта на бариерата кръв-вътреочна течност за плазмени протеини. При зайци, тимолол е бил без ефект върху регионалния очен кръвоток след хронично третиране.

Фармакодинамични ефекти

Клинична ефикасност и безопасност

В проучвания за установяване на дозата, Ксалаком е предизвикал значимо по-големи понижения в средното денонощно ВОН, в сравнение с латанопрост и тимолол, приложени веднъж дневно като монотерапия. В две добре контролирани, двойно-маскирани, 6-месечни клинични проучвания, понижаващият ВОН ефект на Ксалаком е бил сравнен с монотерапия с латанопрост и тимолол при пациенти с ВОН най-малко 25 mmHg или по-голямо. След 2-4 седмично въвеждаща терапия с тимолол (5 mmHg средно понижение на ВОН от началото на проучването), допълнителни понижения на средното денонощно ВОН с 3,1, 2,0 и 0,6 mmHg са били наблюдавани след 6 месеца лечение съответно с Ксалаком, латанопрост и тимолол (два пъти дневно). Понижаващият ВОН ефект на Ксалаком е бил поддържан в открито, 6-месечно продължение на тези проучвания.

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Латанопрост

Абсорбция

Латанопрост е изоприл-естерен лекарствен прекурсор, сам по себе си неактивен, но след хидролиза от естерази в роговицата до киселината на латанопрост става биологично активен. Лекарственият прекурсор се резорбира добре през роговицата и цялото количество, което навлезе във вътреочната течност се хидролизира по време на преминаването си през роговицата.

Разпределение

Проучвания при хора показват, че максималната концентрация във вътреочната течност, приблизително 15-30 ng/ml, се достига около 2 часа след локалното самостоятелно приложение



на латанопрост. При маймуни, след локално приложение, латанопрост е бил разпределен предимно в предния сегмент, конюнктивата и клепачите.

Киселината на латанопрост има плазмен клирънс 0,40 l/h/kg и малък обем на разпределение, 0,16 l/kg, което води до кратък полуживот в плазмата - 17 минути. След локално очно прилагане, системната бионаличност на киселината на латанопрост е 45%. Киселината на латанопрост се свързва в 87% с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

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

Тимолол

Абсорбция и разпределение

Максималната концентрация на тимолол във вътреочната течност се достига около 1 час след локално приложение на капки за очи. Част от дозата се резорбира системно и максимална плазмена концентрация от 1 ng/ml се достига 10-20 минути след локалното прилагане на една капка за очи на всяко око веднъж дневно (300 микрограма/ден).

Биотрансформация

Полуживотът на тимолол в плазмата е около 6 часа. Тимолол в значителна степен се метаболизира в черния дроб.

Елиминиране

Метаболитите се екскретират с урината заедно с известно количество непроменен тимолол.

Ксалаком

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между латанопрост и тимолол, въпреки че в сравнение с монотерапията, 1-4 часа след прилагане на Ксалаком е налице 2 пъти по-висока концентрация на киселината на латанопрост във вътреочната течност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Бензалкониев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339i)
Динатриев фосфат (E339ii)
Разтвор на хлороводородна киселина (за регулиране до pH 6,0)
Разтвор на натриев хидроксид (за регулиране до pH 6,0)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Преди първо отваряне: 3 години

След отваряне на контейнера: 4 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Преди първо отваряне: Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

След първо отваряне: Да не се съхранява над 25°C. Да се използва в рамките на 4 седмици (вж. точка 6.3).

Бутилката да се съхранява във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Бутилка с капкомер (5 ml) от полиетилен с капачка на винт и защитена от фалшифициране полиетиленова капачка.

Всяка бутилка съдържа 2,5 ml капки за очи, разтвор.

Големина на опаковката: 1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml, 6 × 2,5 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Защитената от фалшифициране капачка трябва да се отстрани преди употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Виатрис ЕООД
офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060549

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

Дата на първо разрешаване: 13 октомври 2006 г.

Дата на последно подновяване: 10 ноември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

