

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XALACOM 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene latanoprost 50 microgrammi e timololo maleato 6,8 mg equivalente a 5 mg di timololo.

Eccipienti con effetto noto:

Benzalconio cloruro 0,2 mg/ml.

Sodio fosfato dibasico (E339ii) Sodio fosfato monobasico monoidrato (E339i) (contenente fosfati totali 6.3mg/mL)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xalacom è indicato negli adulti (compresi i soggetti anziani) per la riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e in pazienti con ipertensione oculare, che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti per uso topico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi pazienti anziani)

La terapia raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio(i) da trattare.

In caso di mancata somministrazione di una dose, il trattamento deve continuare con la dose successiva, come prescritto. La dose non deve superare una goccia al giorno nell'occhio(i) da trattare.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xalacom nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora dimostrata

Modo di somministrazione

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'instillazione del collirio e possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.4).

Se si usa più di un farmaco oftalmico per uso topico, i farmaci devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

Occludendo il condotto nasolacrimale o chiudendo le palpebre per 2 minuti, si riduce l'assorbimento sistemico. Questo può determinare una riduzione delle reazioni avverse sistemiche ed un incremento dell'attività locale.

4.3 Controindicazioni

Xalacom è controindicato nei pazienti affetti da:

- Malattie delle vie aeree da ipereattività, inclusa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato da pacemaker, insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sistemici

Come altri agenti oftalmici per uso topico, Xalacom viene assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico timololo, si possono verificare gli stessi effetti indesiderati cardiovascolari, polmonari e altri effetti indesiderati osservati con gli agenti sistemici bloccanti dei recettori beta-adrenergici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche in seguito a somministrazione oftalmica topica è più bassa rispetto a quella osservata dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. coronaropatia, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata con attenzione e deve essere presa in considerazione una terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto osservazione per segni di peggioramento di queste malattie e di reazioni avverse.

A causa degli effetti negativi sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

A seguito della somministrazione di timololo sono state riportate reazioni avverse cardiache e, raramente, il decesso in associazione a insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

I pazienti affetti da gravi disturbi/patologie della circolazione periferica (come le forme gravi di malattia di Raynaud e sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state segnalate a seguito di somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici reazioni respiratorie incluso il decesso causato da broncospasmo in pazienti con asma. Xalacom deve essere usato con cautela in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve-moderata e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o a pazienti con diabete labile, poiché i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

Patologie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare. I pazienti con patologie della cornea devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti

Gli effetti sulla pressione intraoculare o gli effetti conosciuti di un beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti che già assumono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso topico di due agenti beta-bloccanti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con beta-bloccanti, pazienti con un'anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono risultare più reattivi all'esposizione ripetuta a questi allergeni e non rispondere alle dosi usuali di adrenalina usate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco coroidale

Con somministrazione di farmaci inibenti la produzione dell'acqueo (es. timololo, acetazolamide) è stato riportato distacco coroidale dopo procedure chirurgiche di filtrazione.

Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici, come ad esempio gli effetti dell'adrenalina. Se il paziente sta assumendo timololo l'anestesista deve essere informato.

Terapia concomitante

Timololo può interagire con altri farmaci vedere il paragrafo 4.5.

Altri analoghi delle prostaglandine

Non è raccomandato l'uso concomitante di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine (vedere paragrafo 4.5).

Cambiamenti della pigmentazione dell'iride

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone nell'iride. Similmente all'esperienza con latanoprost gocce oftalmiche, nel 16-20% di tutti i pazienti trattati con Xalacom per un periodo superiore ad un anno è stata osservata una aumentata pigmentazione dell'iride (basata su fotografie). Questo effetto è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore disomogeneo, ad es. verde-marrone, giallo-marrone o blu/grigio-marrone, ed è dovuto ad un aumento del contenuto di melanina nei melanociti dello stroma dell'iride.

Tipicamente la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma può scuirsi tutta l'iride o una parte di essa. Questa alterazione si è riscontrata solo raramente in pazienti con occhi di colore omogeneo blu, grigio, verde o marrone durante studi clinici con latanoprost in due anni di trattamento.

Il cambiamento di colore dell'iride avviene lentamente e può non essere evidente per parecchi mesi o anni e non è stato associato ad alcun sintomo o alterazioni patologiche.

Dopo la sospensione del trattamento, non si è riscontrato un'ulteriore iperpigmentazione marrone dell'iride, ma il cambiamento di colore ottenuto può essere permanente. Né nevi né areole dell'iride sono stati influenzati dal trattamento.

Non è stato osservato accumulo di pigmento nel trabecolato sclero-corneale o in altre parti della camera anteriore, ma i pazienti devono essere controllati sistematicamente e, in base alla situazione clinica, il trattamento può essere sospeso se si verificasse un aumento della pigmentazione dell'iride. Prima dell'inizio del trattamento è prassi informare i pazienti della possibilità di un cambiamento del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare un'eterocromia permanente.

Cambiamenti di palpebre e ciglia

In combinazione con l'uso di latanoprost è stato riportato un inscurimento della pelle delle palpebre, che può essere reversibile.

Latanoprost può cambiare gradualmente le ciglia e la peluria nell'occhio trattato; questi cambiamenti includono aumento di lunghezza, spessore, pigmentazione e numero di ciglia o peli e crescita delle ciglia in direzione errata. Tali cambiamenti delle ciglia sono reversibili con la sospensione del trattamento.

Glaucoma

Non esiste esperienza documentata, circa l'utilizzo di latanoprost in presenza di glaucoma infiammatorio, neovascolare o ad angolo chiuso cronico, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario. Latanoprost non ha alcuno o lievi effetti sulla pupilla, ma non si ha alcuna esperienza documentata in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Quindi, si deve usare cautela nell'impiego di Xalacom in queste circostanze, finché non sarà ottenuta ulteriore esperienza.

Cheratite erpetica

Latanoprost deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica e deve essere evitato nei casi di cheratite da herpes simplex in fase attiva e nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica ricorrente associata in modo specifico agli analoghi delle prostaglandine.

Edema maculare

Durante il trattamento con latanoprost è stato segnalato edema maculare, incluso edema maculare cistoide. Questi eventi si sono verificati soprattutto in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con la rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con fattori di rischio accertati di edema maculare. In questi pazienti Xalacom deve essere usato con cautela.

Conservante

Xalacom contiene benzalconio cloruro che viene comunemente utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. E' stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica e può causare irritazione oculare. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Xalacom frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa.

Lenti a contatto

Poiché le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro, che è noto per scolorire le lenti a contatto morbide. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione di Xalacom, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione farmacologica con Xalacom.

Sono stati riportati casi di innalzamento paradossale della pressione intraoculare in seguito alla concomitante somministrazione oftalmica di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto la somministrazione di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine non è raccomandata.

Esiste la possibilità di effetti additivi quali ipotensione, e/o bradicardia marcata quando le soluzioni beta-bloccanti oftalmiche sono somministrate in concomitanza a calcio-antagonisti orali, o agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

Durante il trattamento combinato con gli inibitori del CYP2D6 (come la chinidina, la fluoxetina, la paroxetina) ed il timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio, riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti conosciuti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando Xalacom è somministrato a pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante orale, e non è raccomandato l'uso topico di due o più farmaci beta-bloccanti.

Occasionalmente è stata riportata midriasi a seguito dell'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

La reazione ipertensiva per l'improvvisa sospensione della clonidina può essere potenziata quando si assumono beta-bloccanti.

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico dei farmaci antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Latanoprost

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso di latanoprost in donne in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è conosciuto.

Timololo

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso di timololo in donne in gravidanza. Il timololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non in caso di evidente necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici condotti con beta-bloccanti somministrati per via orale non hanno mostrato effetti malformativi ma hanno rivelato il rischio di un ritardo di crescita intrauterina. Nei neonati sono stati inoltre osservati i segni e i sintomi di un beta-blocco (come bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Xalacom viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere attentamente monitorato durante i primi giorni di vita.

Di conseguenza Xalacom non deve essere usato in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento al seno

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre i sintomi clinici di un beta-blocco nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno. Xalacom non deve quindi essere usato nelle donne che allattano.

Fertilità

Studi nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto di latanoprost o timololo sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xalacom altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Come con altri preparati oculari, l'instillazione di collirio può causare un annebbiamento transitorio della vista. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non sia risolto.

4.8 Effetti indesiderati

Per quanto concerne il latanoprost, la maggioranza delle reazioni avverse riguarda il sistema oculare. Nei risultati ottenuti dalla fase di estensione degli studi clinici principali di Xalacom, nel 16-20% dei pazienti è stato riscontrato un aumento della pigmentazione dell'iride, che può risultare permanente. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato la pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Le altre reazioni avverse oculari sono in genere transitorie e si manifestano alla somministrazione della dose. Per il timololo, le reazioni indesiderate più gravi sono di tipo sistemico e includono bradicardia, aritmia, scompenso cardiaco congestizio, broncospasmo e reazioni allergiche.

Come altri medicinali oftalmici applicati per via topica, il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può determinare effetti indesiderati simili a quelli osservati con agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella osservata dopo somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate sono quelle osservate all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Le reazioni avverse correlate al trattamento e riportate negli studi clinici con Xalacom sono elencati di seguito.

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse riscontrate negli studi su Xalacom

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Patologie del sistema nervoso			Cefalea
Patologie dell'occhio	Iperpigmentazione dell'iride	Dolore oculare, irritazione oculare (inclusi irritazione, bruciore, prurito, sensazione di corpo estraneo)	Disturbi corneali, congiuntivite, blefarite, iperemia oculare, visione offuscata, aumento della lacrimazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, prurito

Sono state segnalate ulteriori reazioni avverse legate all'uso dei singoli componenti di Xalacom sia negli studi clinici, sia nelle segnalazioni spontanee, sia nella letteratura disponibile.

Per latanoprost, queste sono:

Tabella 2 delle reazioni avverse: Latanoprost

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Cheratite erpetica
Patologie del sistema nervoso	Capogiri

Tabella 2 delle reazioni avverse: Latanoprost

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie dell'occhio	Cambiamenti delle ciglia e della peluria della palpebra (aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e del numero di ciglia); cheratite puntata, edema periorbitale; irite, uveite; edema maculare compreso edema maculare cistoide; secchezza oculare; cheratite; edema corneale; erosione corneale; trichiasi; cisti dell'iride; fotofobia, alterazioni della zona periorbitale e palpebrale che determinano un approfondimento del solco palpebrale; edema della palpebra; reazione cutanea localizzata sulle palpebre; pseudopemfigoide della congiuntiva oculare ⁺ ; inscurimento della pelle della palpebra
Patologie cardiache	Angina; angina instabile; palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma; esarcebazione dell'asma; dispnea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico

⁺ Può essere potenzialmente correlato al conservante benzalconio cloruro

Per il timololo questi sono:

Tabella 3 delle reazioni avverse: timololo maleato (somministrazione per via oculare)

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche sistemiche, tra cui reazione anafilattica, angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Perdita di memoria, insonnia, depressione, incubi
Patologie del sistema nervoso	Accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, capogiri, aumento di segni e sintomi della miastenia grave, parestesia, cefalea, sincope
Patologie dell'occhio	Distacco coroidale a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4), erosione corneale, cheratite, diplopia, diminuzione della sensibilità corneale, segni e sintomi di irritazione oculare (come bruciore, dolore puntorio, prurito, lacrimazione, arrossamento), secchezza oculare,

Tabella 3 delle reazioni avverse: timololo maleato (somministrazione per via oculare)

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
	ptosi, blefarite, visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito
Patologie cardiache	Arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca congestizia, dolore toracico, aritmia, bradicardia, edema, palpitazioni
Patologie vascolari	Sensazione di freddo alle mani e ai piedi, ipotensione, fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo (particolarmente in pazienti con broncospasmo pre-esistente), tosse, dispnea
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, vomito, diarrea, bocca secca, disgeusia, dispepsia, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, eruzione cutanea psoriasiforme, esacerbazione della psoriasi, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione sessuale, diminuzione della libido
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea in associazione all'ipiego di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con danno significativo delle cornee

Segnalazione di effetti indesiderati

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con Xalacom nell'uomo.

Sintomi

I sintomi da sovradosaggio di timololo per via sistemica sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo e arresto cardiaco. A parte irritazione oculare e iperemia congiuntivale non si conoscono altri effetti indesiderati oculari o sistemici in caso di sovradosaggio di latanoprost.

Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto se si presentano sintomi di sovradosaggio.

In caso di ingestione accidentale per via orale possono essere utili le seguenti informazioni:

Studi hanno dimostrato che il timololo non dializza prontamente. Lavanda gastrica se necessario. Latanoprost è ampiamente metabolizzato durante il primo passaggio nel fegato.

L'infusione endovenosa di 3 microgrammi/kg in volontari sani non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5-10 microgrammi/kg ha causato nausea, dolore addominale, vertigini, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Questi eventi sono stati con intensità variabile da lievi a moderati e si sono risolti senza alcun trattamento, entro 4 ore dal termine dell'infusione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, sostanze beta-bloccanti, timololo, associazioni
Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

Xalacom è composto da: latanoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare elevata (PIO) con meccanismi d'azione diversi e l'effetto combinato porta a una maggiore diminuzione della PIO rispetto ad entrambi i componenti somministrati singolarmente.

Latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$ è un agonista selettivo del recettore prostanoide FP che riduce la PIO aumentando il deflusso dell'umore acqueo. Il meccanismo d'azione principale consiste nell'aumento del deflusso uveosclerale. E' stato inoltre riportato nell'uomo un certo aumento nella facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso trabecolare). Latanoprost non ha un effetto significativo sulla produzione di umore acqueo, sulla barriera emato-acquosa o sulla circolazione sanguigna intraoculare. Dall'angiografia con fluoresceina risulta che il trattamento cronico con latanoprost negli occhi di scimmie che abbiano subito l'estrazione, con tecnica extracapsulare, del cristallino non influisce sui vasi sanguigni della retina. Latanoprost non ha indotto perdita di fluoresceina nel segmento posteriore di occhi umani pseudofachici durante un trattamento a breve termine.

Timololo è un farmaco bloccante dei recettori beta-1 e beta-2 adrenergici (non selettivo) privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di effetto sedativo diretto a livello del miocardio o di attività di stabilizzante di membrana. Timololo abbassa la PIO diminuendo la formazione di acqueo nell'epitelio ciliare. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile l'inibizione dell'aumentata sintesi di AMP ciclico causata da stimolazione endogena beta-adrenergica. Non è stato riscontrato che timololo influisca in modo significativo sulla permeabilità della barriera emato-acquosa a proteine plasmatiche. Nei conigli, in trattamento cronico, timololo si è dimostrato inefficace sul flusso ematico oculare.

Effetti farmacodinamici

Efficacia clinica e sicurezza

In studi di "dose finding", Xalacom ha portato a diminuzioni significativamente più elevate della PIO media diurna rispetto a latanoprost e a timololo somministrati una volta al giorno in monoterapia.

In due studi clinici ben controllati a 6 mesi in doppio cieco sono stati paragonati gli effetti di riduzione della PIO di Xalacom con quelli della monoterapia con latanoprost e timololo in pazienti con una PIO di almeno 25 mmHg o più elevata. Dopo un periodo di "run-in" di 2-4 settimane con timololo (diminuzione media di 5 mmHg di PIO dall'arruolamento) sono state osservate ulteriori riduzioni della PIO media diurna di 3.1, 2.0 e di 0.6 mmHg dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente con Xalacom, latanoprost e timololo (due volte al giorno). L'effetto di abbassamento della PIO con Xalacom è stato mantenuto nei 6 mesi di estensione in aperto di questi studi.

I dati esistenti suggeriscono che la somministrazione alla sera può essere più efficace nella riduzione della PIO della somministrazione alla mattina. Tuttavia, quando si valuta se raccomandare la somministrazione alla mattina o alla sera, si deve considerare in modo adeguato lo stile di vita del paziente e la probabilità che si attenga a quanto raccomandato.

In caso di insufficiente efficacia della combinazione fissa, si deve considerare che i risultati di studi clinici mostrano come la somministrazione separata di timololo due volte al giorno e di latanoprost una volta al giorno potrebbe comunque essere efficace.

L'inizio d'azione di Xalacom si osserva entro un'ora e l'effetto massimo si verifica entro 6-8 ore. Si è riscontrato che un adeguato effetto di riduzione della PIO è presente fino a 24 ore dalla somministrazione dopo ripetuti trattamenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost

Assorbimento

Latanoprost è un profarmaco esterificato con un gruppo isopropile, di per sé inattivo, ma che nella cornea dopo idrolisi enzimatica in acido, diventa biologicamente attivo. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo viene idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea.

Distribuzione

Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo, circa 15-30 ng/ml, viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica di latanoprost da solo. Dopo instillazione locale nella scimmia, latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre.

La forma acida di Latanoprost ha una clearance plasmatica di 0,40 l/h/kg e un basso volume di distribuzione 0,16 l/kg, con una breve emivita plasmatica, 17 minuti. Dopo somministrazione oculare topica la biodisponibilità sistemica della forma acida di latanoprost è del 45%. La forma acida di latanoprost si lega alle proteine plasmatiche per l'87%.

Biotrasformazione ed eliminazione

La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il metabolismo principale avviene nel fegato. Studi nell'animale hanno dimostrato che i metaboliti principali, i metaboliti 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, non esercitano alcuna o solo una moderata attività biologica e sono escreti soprattutto nell'urina.

Timololo

Assorbimento e distribuzione

Si raggiunge la massima concentrazione di timololo nell'umore acqueo dopo circa un'ora dalla somministrazione topica di gocce oculari. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e la massima concentrazione plasmatica di 1 ng/ml si raggiunge 10-20 minuti dopo la somministrazione topica giornaliera di una goccia oculare per ogni occhio (300 microgrammi/giorno).

Biotrasformazione

L'emivita plasmatica di timololo è di circa 6 ore. Timololo è metabolizzato principalmente nel fegato.

Eliminazione

I metaboliti sono escreti nelle urine con parte di timololo non modificato.

Xalacom

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra latanoprost e timololo, sebbene vi sia un aumento di circa due volte della concentrazione della forma acida di latanoprost nell'umore acqueo da 1 a 4 ore dopo la somministrazione di Xalacom rispetto alla monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è ben stabilito. Non si sono osservati eventi avversi oculari o sistemici nei conigli trattati per via topica con l'associazione o con le soluzioni oftalmiche latanoprost e timololo somministrate contemporaneamente. Studi di sicurezza farmacologica, di genotossicità e di carcinogenesi condotti con ognuno dei componenti non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. Latanoprost non influenza la guarigione della ferita corneale nell'occhio del coniglio, mentre timololo inibisce questo processo nell'occhio del coniglio e della scimmia quando è somministrato più di una volta al giorno.

Studi nell'animale hanno dimostrato che latanoprost non ha alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile nel ratto e non è stato stabilito alcun potenziale teratogeno nel ratto e nel coniglio. Nel ratto non è stata riscontrata tossicità embrionale con dosi fino a 250 microgrammi/kg/die per via endovenosa. Tuttavia nel coniglio a dosi somministrate per via endovenosa di 5 microgrammi/kg/giorno (circa 100 volte la dose clinica) e oltre, latanoprost ha causato tossicità embrionale e fetale caratterizzata dall'aumentata incidenza del ritardo nel riassorbimento, aborto e da peso fetale ridotto. Timololo non ha evidenziato effetti sulla fertilità maschile e femminile nel ratto né potenziale teratogeno nel topo, ratto e coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Benzalconio cloruro

Sodio fosfato monobasico monoidrato (E339i)
Sodio fosfato dibasico (E339ii)
Acido cloridrico soluzione (per l'aggiustamento del pH a 6.0)
Sodio idrossido soluzione (per l'aggiustamento del pH a 6.0)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno mostrato che quando colliri contenenti tiomersal sono mescolati a Xalatan si forma un precipitato. Se tali farmaci sono usati in concomitanza a Xalacom, il collirio deve essere somministrato con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

Prima della prima apertura: 2 anni
Dopo apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della prima apertura: conservare in frigorifero (2°C-8°C)

Dopo prima apertura: non conservare a temperatura superiore a 25°C
Utilizzare entro 4 settimane (vedere paragrafo 6.3).

Tenere il flacone nell'astuccio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone LDPE (5 ml) e applicatore contagocce (contagocce a beccuccio), tappo a vite in HDPE con chiusura di sicurezza in LDPE
Ogni flacone contiene 2,5 ml di soluzione per gocce oculari
Confezioni: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il tappo a vite con chiusura di sicurezza deve essere tolto prima dell'uso.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035402015/M 2,5 ml collirio soluzione 1 flacone LDPE
035402027/M 2,5 ml collirio soluzione 3 flaconi LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Gennaio 2002

Data del rinnovo più recente: 30 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco