

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALACOM, (0,05 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 0,05 mg latanoprostu i 6,8 mg maleinianu tymololu co odpowiada 5,0 mg tymololu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu i 150 mikrogramów tymololu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: chlorek benzalkoniowy 200 mikrogramów/1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP ang. Intraocular Pressure) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane leki β -adrenolityczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku)

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przekraczać zalecanej dawki – 1 kropla raz na dobę do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym.

Sposób podania

Przed podaniem produktu Xalacom należy zdjąć soczewki kontaktowe. Soczewki można nałożyć ponownie po upływie 15 minut od podania kropli.

Jeżeli stosuje się więcej niż jeden lek okulistyczny, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

Jeśli podczas zakraplania produktu leczniczego stosuje się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek przez 2 minuty, wchłanianie ogólnoustrojowe jest zmniejszone. Może to ograniczyć ogólnoustrojowe działanie produktu oraz zwiększyć jego działanie miejscowe.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xalacom u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Choroby przebiegające z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astma oskrzelowa, astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok węzła zatokowo-przedsionkowego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany za pomocą rozrusznika serca, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne:

Tak jak inne stosowane miejscowo leki okulistyczne, produkt leczniczy Xalacom może się wchłaniać do krwiobiegu. Tymolol - związek, który należy do β -adrenolityków może wywoływać różne rodzaje reakcji niepożądanych, podobnie jak podawane drogą ogólną produkty lecznicze blokujące receptory β -adrenergiczne, w tym reakcje związane z układem sercowo-naczyniowym i płucnym.

Częstość występowania ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. W celu zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca:

Pacjenci cierpiący na choroby układu sercowo-naczyniowego (np. choroba wieńcowa, zespół Prinzmetala, niewydolność serca) oraz niedociśnienie tętnicze, leczeni β -adrenolitykami powinni być poddani krytycznej ocenie oraz należy u nich rozważyć terapię z wykorzystaniem innych substancji czynnych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów pogorszenia tych chorób lub reakcji niepożądanych.

Z powodu negatywnego wpływu na przewodnictwo, β -adrenolityki należy podawać z ostrożnością u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Po zastosowaniu tymololu donoszono o występowaniu objawów ze strony serca oraz rzadko zgonów w wyniku niewydolności serca.

Zaburzenia naczyniowe:

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężka postać choroby Raynauda lub zespołu Raynauda), należy zachować odpowiednie środki ostrożności.

Zaburzenia układu oddechowego:

Po podaniu do oka niektórych β -adrenolityków donoszono o występowaniu objawów ze strony układu oddechowego, w tym zgonów w wyniku nagłego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. Xalacom należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną i (lub) umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i jedynie w przypadku, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca:

Beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub chorych na cukrzycę (szczególnie tych z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą), ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Nadczynność tarczycy:

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia może przyczynić się do pogorszenia tej choroby.

Choroby rogówki:

Stosowane do oka β -adrenolityki mogą powodować suchość oczu. Należy ostrożnie postępować z pacjentami cierpiącymi na choroby rogówki.

Inne β -adrenolityki:

U pacjentów otrzymujących jednocześnie ogólnie działające β -adrenolityki, podczas stosowania tymololu może dojść do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów β -adrenergicznych. Należy ściśle obserwować takich pacjentów. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających β -adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne:

Podczas stosowania β -adrenolityków pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie, mogą być bardziej wrażliwi na powtórny ekspozycję na alergeny oraz mogą wykazywać brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwianie naczyniówki:

W wyniku stosowania leków zmniejszających ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwianie naczyniówki po zabiegach filtracji.

Znieczulenie do operacji:

Podawane do oka β -adrenolityki mogą blokować działanie ustrojowe β -agonistów, takich jak np. adrenalina. Należy poinformować anestezjologa, jeśli pacjent otrzymuje tymolol.

Należy rozważyć stopniowe wycofanie produktów leczniczych blokujących receptory β -adrenergiczne przed większymi zabiegami chirurgicznymi. Produkty lecznicze blokujące receptory β -adrenergiczne zaburzają zdolność serca do odpowiedzi na wywołane przez środki beta-adrenergiczne pobudzenie, co może zwiększyć ryzyko związane ze znieczuleniem ogólnym w zabiegach chirurgicznych. Zgłaszano przypadki przedłużającego się ciężkiego niedociśnienia tętniczego w czasie znieczulenia oraz trudności we wznowieniu i utrzymaniu akcji serca. W czasie operacji działanie produktów leczniczych blokujących receptory β -adrenergiczne może być odwrócone poprzez podanie odpowiednich dawek agonistów receptorów adrenergicznych.

Jednoczesne stosowanie innych leków:

Mogą wystąpić interakcje tymololu z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających β -adrenolityków lub dwóch miejscowo działających prostaglandyn.

Działania dotyczące oczu:

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu Xalacom przez okres do roku, występowało nasilenie pigmentacji tęczówki (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko/szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększaniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, ale zdarza się, że cała tęczówka lub tylko jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczówkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego w okresie dwóch lat obserwacji klinicznych leczenia latanoprestem taka zmiana była obserwowana jedynie w pojedynczych przypadkach.

Zmiana koloru tęczówki jest powolna i przez wiele miesięcy, a nawet lat może pozostawać niezauważona. Nie wiąże się ona z żadnymi objawami niepożądanymi czy zmianami patologicznymi.

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego zwiększania ilości brązowego pigmentu w tęczęwce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwkach przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii.

Leczenie nie powoduje odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka lub innych miejscach komory przedniej oka. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczęwki oraz w zależności od stanu klinicznego, można rozważyć odstawienie leku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia tęczęwki leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Obecnie brak doświadczenia w zakresie stosowania latanoprostu w: jaskrze zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej zamkniętego kąta przesączania, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie działa lub działa w małym stopniu na źrenice, nie był dotychczas stosowany w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania kompletnych danych.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów, u których występowało w przeszłości nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

W trakcie leczenia latanoprestem obserwowano obrzęk plamki, w tym również jego torbielowatą postać. Objaw ten był wykrywany głównie u pacjentów z afakcją, pseudofakcją z przerwaną tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku plamki. Produkt Xalacom należy ostrożnie stosować u tych pacjentów.

W związku ze stosowaniem latanoprostu zgłaszano przypadki ciemnienia skóry powiek, które może być odwracalne.

U niektórych pacjentów z miastenią lub objawami miastonii zgłaszano zwiększenie osłabienia mięśni przez maleinian tymololu (np. podwójne widzenie, opadanie powiek, uogólnione osłabienie).

Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt Xalacom zawiera chlorek benzalkoniowy, powszechnie stosowany środek konserwujący w produktach okulistycznych, który może jednak powodować punktowate zapalenie rogówki i (lub), toksyczne wrzodziejące zapalenie rogówki lub podrażnienie oka i zmieniać kolor miękkich soczewek kontaktowych. U pacjentów z zespołem suchego oka i u pacjentów ze zmianami dotyczącymi rogówki częste lub długotrwałe stosowanie produktu Xalacom wymaga ścisłego monitorowania. Ze względu na fakt, że chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez soczewki kontaktowe, przed podaniem produktu Xalacom należy je zdjąć. Soczewki można nałożyć ponownie po upływie 15 minut od podania kropli (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji dla produktu Xalacom.

Donoszono o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwu analogów prostaglandyn. Z tego powodu stosowanie dwu lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane.

Istnieje możliwość nasilenia działania produktu i wywołania niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego stosowania kropli do oczu z β -adrenolitykiem z doustnymi

lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami β -adrenolitycznymi, przeciwarrytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, lekami wyplukującymi katecholaminy i guanetydyną.

Raportowano przypadki ogólnoustrojowej nasilonej beta-blokady (np. spowolnienie akcji serca, zapaść) w trakcie jednoczesnego podawania tymololu z inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna).

Wpływ na wewnątrzgałkowe ciśnienie lub znany wpływ na ogólnoustrojową beta-blokadę może być nasilony podczas stosowania produktu leczniczego Xalacom u pacjentów otrzymujących doustnie leki β -adrenolityczne, dlatego nie zaleca się stosowania miejscowo dwóch lub więcej leków β -adrenolitycznych.

W trakcie jednoczesnego podawania oftalmologicznych β -adrenolityków z adrenaliną (epinefryną) sporadycznie zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic.

Podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi w wyniku nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków β -adrenolitycznych.

Leki β -adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost czy tymolol wywierały jakikolwiek wpływ na płodność samców lub samic.

Ciąża

Latanoprost:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Tymolol:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to konieczne. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie ujawniły wad rozwojowych, aczkolwiek wykazały ryzyko wystąpienia opóźnienia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu podczas stosowania doustnych leków β -adrenolitycznych. Ponadto u noworodków obserwowano objawy podmiotowe i przedmiotowe beta-blokady (np. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechowa i hipoglikemia) związane z podawaniem β -adrenolityków kobietom przed porodem. Jeśli produkt leczniczy Xalacom stosowany jest przed porodem, w trakcie pierwszych dni życia noworodek powinien być ściśle monitorowany.

Nie należy stosować produktu leczniczego Xalacom w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki przenikają do mleka matki. Jest mało prawdopodobne, aby tymolol w postaci kropli do oczu, podawany w dawkach terapeutycznych był obecny w mleku matki w stopniu mogącym wywołać objawy blokady receptorów β u niemowląt. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Nie należy stosować produktu leczniczego Xalacom w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do czasu jego ustąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy oczu. Na podstawie danych uzyskanych w trakcie fazy rozszerzonej kluczowego badania klinicznego produktu leczniczego Xalacom, u 16 do 20% pacjentów występowało nasilenie pigmentacji tęczówki, które może być trwałe. W badaniu otwartym, oceniającym profil bezpieczeństwa latanoprostu w ciągu 5 lat zwiększona pigmentacja tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące oczu były najczęściej przemijające i występowały w czasie zakraplania dawki. W przypadku tymololu, najpoważniejsze są ogólnoustrojowe działania niepożądane w tym: bradykardia, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Tak jak inne stosowane do oczu produkty lecznicze, tymolol jest wchłaniany do krwiobiegu. Może powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w trakcie leczenia β -adrenolitykami do stosowania ogólnego. Przypadki wystąpienia układowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym, są rzadsze niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Lista działań niepożądanych zawiera działania niepożądane obserwowane po podaniu do oka leków z klasy β -adrenolityków.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji organów i narządów oraz częstości występowania na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniżej wymieniono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu Xalacom.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: cukrzyca, hipercholesterolemia.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Zaburzenia oka

Bardzo często: nasilenie pigmentacji tęczówki.

Często: podrażnienie oczu (w tym uczucie kłucia, pieczenia i swędzenia), ból oczu, nieprawidłowe widzenie, zapalenie powiek, choroby spojówek, zapalenie spojówek, przekrwienie oczu, zapalenie rogówki, choroby rogówki, światłowstręt.

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne owłosienie i zaburzenia skóry.

Niezbyt często: wysypka skórna, świąd.

Dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu Xalacom, obserwowane w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszane spontanicznie lub opisywane w literaturze.

Latanoprost:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość nieznana: opryszczkowe zapalenie rogówki.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zawroty głowy.

Zaburzenia oka

Bardzo często: zmiany dotyczące rzęs i włosów pierwotnych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość).

Często: punktowate ubytki nabłonka, suchość oczu, obrzęk powieki.

Częstość nieznana: zapalenie tęczówki i (lub) zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki, nieprawidłowo skierowane rzęsy co czasami prowadzi do podrażnienia oka, obrzęk rogówki i jej nadzgerki, pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczowych (*distichiasis*), zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powieki, torbiel tęczówki.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: niestabilna dławica piersiowa.

Częstość nieznana: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: astma, zaostrzenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: ciemnienie skóry powiek, reakcje skórne na powiekach.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból mięśni, ból stawów.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej.

Tymolol:

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: ogólnoustrojowa reakcja alergiczna, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hipoglikemia, zamaskowanie objawów hipoglikemii.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci, zmiany zachowania i zaburzenia psychiki, w tym uczucie zmieszania, halucynacje, niepokój, dezorientacja, zdenerwowanie.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: omdlenia, udar mózgu, niedokrwienie mózgu, zaostrenie przebiegu miastonii, parestezje.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, klucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), odwarstwienie naczyniówki będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego (patrz punkt 4.4), zmniejszenie czucia rogówki, erozja rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: szumy uszne.

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: bradykardia, obrzęki, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: zmniejszenie ciśnienia tętniczego, objaw Raynauda, objaw chłodnych rąk i stóp.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), duszność, kaszel, niedrożność nosa, obrzęk płucny, niewydolność oddechowa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: zaburzenia smaku, nudności, niestrawność, biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, ból brzucha, wymioty, zwłóknienie pozaotrzewnowe.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: łysienie, pseudopemfigoid, wysypka łuszczycopodobna lub nasilenie objawów łuszczycy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: zaburzenie czynności seksualnych, zmniejszone libido.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zmęczenie.

U niektórych pacjentów ze znacząco zniszczonymi rogówkami zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania latanoprostu z tymololem, należy zastosować leczenie objawowe. Poniżej znajdują się informacje dotyczące przedawkowania poszczególnych składników leku.

Maleininan tymololu

Zgłaszano przypadki przypadkowego przedawkowania roztworu kropli do oczu zawierających maleininan tymololu, skutkujące działaniem ogólnoustrojowym podobnym do obserwowanego po beta-adrenolitykach działających ogólnoustrojowo, takim jak zawroty głowy, ból głowy, duszność, bradykardia, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie akcji serca (patrz punkt 4.8).

Badanie hemodializy *in vitro* wykazało, że tymolol łatwo ulega dializie z ludzkiego osocza lub pełnej krwi.

Badanie u pacjentów z niewydolnością nerek wykazało, że tymolol nie ulega łatwo dializie.

Latanoprost

Oprócz objawów podrażnienia oka oraz przekrwienia spojówek nie zaobserwowano innych ocznych lub ogólnych objawów przedawkowania latanoprostu.

Leczenie: płukanie żołądka, jeżeli konieczne. Leczenie objawowe.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego zażycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje. Jedna 2,5 ml butelka zawiera 125 µg latanoprostu. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew latanoprostu 3 µg/kg mc. u zdrowych ochotników nie wywoływał żadnych objawów, natomiast dawka latanoprostu 5,5 - 10 µg/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, osłabienie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie. U pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową, latanoprost stosowany miejscowo do oka w dawce siedem razy większej niż dawka lecznicza nie wywołał skurczu oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne – leki blokujące receptory β-adrenergiczne - tymolol, produkty złożone; kod ATC: S01E D51.

Mechanizm działania

Produkt Xalacom zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz maleininan tymololu. Obydwie substancje obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do działania którejkolwiek substancji stosowanej osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny F_{2α} jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększanie przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista, jak również na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe leczenie latanoprostem oczu u małąp, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu angiografii fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią, latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym β-adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β₁ oraz β₂, nie mającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani nieswoistego działania błonowego. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszanie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym.

Nie jest do końca jasny dokładny mechanizm działania leku, ale prawdopodobnie jego działanie hamujące wytwarzanie cyklicznego AMP wywołane jest przez endogenną beta-adrenergiczną stymulację. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. W badaniach na królikach długotrwałe leczenie tymololem nie miało wpływu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach ustalających dawkę, produkt Xalacom spowodował istotnie większe obniżenie średniego dziennego IOP w porównaniu do monoterapii tymololem lub latanoprostem podawanymi raz na dobę. W dwóch trwających sześć miesięcy dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, działanie produktu Xalacom obniżające IOP porównano z monoterapią latanoprostem lub tymololem u pacjentów z IOP o wartości przynajmniej 25 mmHg lub większej. Po początkowym, 2 do 4 tygodniowym okresie leczenia tymololem (średnie obniżenie IOP o 5 mmHg od włączenia do badania), zanotowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP odpowiednio o 3,1 mm Hg po 6-miesięcznym leczeniu produktem Xalacom, 2,0 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu latanoprostem i 0,6 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu tymololem podawanym dwa razy na dobę. Efekt związany z obniżeniem IOP po zastosowaniu latanoprostu i maleinianu tymololu utrzymywał się w trakcie 6-miesięcznego przedłużenia badania „open label”.

Dostępne dane wskazują, że stosowanie produktu leczniczego w godzinach wieczornych może być bardziej efektywne w obniżaniu IOP, niż stosowanie w godzinach porannych. Jednakże, przed zaleceniem dawkowania w godzinach porannych lub wieczornych należy uwzględnić tryb życia pacjenta.

Należy pamiętać, że w badaniach wykazano, iż w przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia połączeniem substancji czynnych, zastosowanie osobno tymololu dwa razy na dobę i latanoprostu raz na dobę może być skuteczne.

Działanie produktu Xalacom rozpoczyna się w ciągu godziny od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnano odpowiednie obniżenie IOP do 24 godzin od podania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Latanoprost jest nieaktywnym estrem izopropylowym, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, uzyskuje aktywność biologiczną. Estry kwasu latanoprostowego dobrze wchłaniają się poprzez rogówkę i są w całości hydrolizowane podczas przenikania przez nią. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej około 15 do 30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu do worka spojówkowego u małą dystrybucja latanoprostu odbywa się przede wszystkim w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Klirens osoczowy kwasu latanoprostowego wynosi 0,4 l/godz./kg mc., natomiast współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, przyczyniając się do krótkiego okresu półtrwania leku w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu leku do oka, ogólnoustrojowa biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

W oku kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm przebiega głównie w wątrobie. Podstawowe metabolity latanoprostu 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną w badaniach na zwierzętach i są wydalane głównie w moczu.

Tymolol

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągnięte jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropieniu leku. Część dawki przenika do krwioobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągnięte jest po 10 do 20 minutach, po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 µg/dobę). Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Metabolity tymololu są wydalane w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Xalacom

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprostem i tymololem. Jedyną różnicą była tendencja do utrzymywania się 2-krotnie większych stężeń kwasu latanoprostowego w cieczy wodnistej po upływie 1 do 4 godzin od podania produktu Xalacom, w porównaniu z monoterapią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów ogólnych lub ocznych u królików leczonych miejscowo produktem złożonym lub podczas jednoczesnego stosowania roztworów latanoprostu i tymololu w kroplach do oczu. Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz działania rakotwórczego obydwu składników leku nie wykazały szczególnych zagrożeń u ludzi. Latanoprost nie wpływał na gojenie się ran rogówki u królików, natomiast tymolol hamował ten proces u królików i małą jeśli był podawany częściej niż 1 raz na dobę.

Podczas stosowania latanoprostu nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic szczurów, oraz wpływu teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności u szczurów po zastosowaniu dożylnych dawek o wielkości do 250 µg/kg mc. dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenia zarodka i płodu polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i aborcji, oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych o wielkości 5 µg/kg mc. dobę i większych (w przybliżeniu 100-krotność dawki terapeutycznej). Tymolol nie wykazał wpływu na płodność samców i samic szczurów, ani działania teratogennego u myszy, szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Disodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Kwas solny 10% (do ustalenia pH 6,0)
Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH 6,0)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania leku Xalacom z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącenie substancji. Jeśli produkty takie są stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Xalacom, krople do oczu należy podawać w odstępach co najmniej 5 minutowych.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Chronić przed światłem.

Po pierwszym otwarciu butelkę można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, nie dłużej niż 4 tygodnie.

Butelkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik (5 ml) z LDPE z kroplomierzem z polietylenu i z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE, w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed pierwszym użyciem leku należy usunąć nasadkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10572

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.09.2014