

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml

disodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny (całkowita zawartość fosforanów 6,3 mg/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

Produkt leczniczy Xalacom jest wskazany do stosowania u dorosłych (w tym osób starszych) w celu obniżenia 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

Dawkowanie

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.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podania

Przed podaniem produktu Xalacom należy zdjąć soczewki kontaktowe. Soczewki można nałożyć ponownie po upływie 15 minut od podania kropli (patrz punkt 4.4).

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.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Xalacom jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astmą oskrzelową, astmą oskrzelową w wywiadzie, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.
- Bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem węzła zatokowo-przedsionkowego, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym za pomocą rozrusznika serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym.
- Nadwrażliwością 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 działań 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 działań 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 i 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 i działań 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.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

Stosowane do oka β -adrenolityki mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z chorobami 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 powtórzną 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.

Jednoczesne stosowanie innych leków

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

Inne analogi prostaglandyn

Jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zmiana pigmentacji tęczówki

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 tęczówce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

Znamiona ani plamki obecne na tęczówkach 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 tęczówki oraz w zależności od stanu klinicznego, można rozważyć odstawienie leku.

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

Zmiany dotyczące powiek i rzęs

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

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów mieszkowych powieki leczonego oka; zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i ilości rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs. Zmiany te ustępują po zakończeniu terapii.

Jaskra

Obecnie brak doświadczenia w zakresie stosowania latanoprostu w: jaskrze zapalnej, neowaskularnej lub przewlekłej zamkniętego kąta przesączania, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią 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.

Opryszczkowe zapalenie rogówki

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.

Obrzęk płamki

W trakcie leczenia latanoprostem obserwowano obrzęk płamki, w tym również jego torbielowatą postać. Objaw ten był wykrywany głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki. Produkt Xalacom należy ostrożnie stosować u tych pacjentów.

Środek konserwujący

Produkt Xalacom zawiera benzalkoniowy chlorek, powszechnie stosowany środek konserwujący w produktach okulistycznych. Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować punktowate zapalenie rogówki i (lub), toksyczne wrzodziejące zapalenie rogówki lub podrażnienie oka. U pacjentów z zespołem suchego oka i u pacjentów ze zmianami dotyczącymi rogówki częste lub długotrwałe stosowanie produktu Xalacom wymaga ścisłego monitorowania.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, o którym wiadomo, że może zmieniać zabarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Przed podaniem produktu Xalacom należy zdjąć soczewki i nałożyć je 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 dwóch analogów prostaglandyn. Z tego powodu stosowanie dwóch 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 naporstnicy, parasympatykomimetykami, 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

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 nieznanne.

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 ludzkim 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 ludzkiego. Nie należy stosować produktu leczniczego Xalacom w okresie karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xalacom wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych produktów do oczu, po zakropleniu kropli do oczu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do czasu jego ustąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu Xalacom.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania jak poniżej: 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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu Xalacom

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		cukrzyca, hipercholesterolemia	
Zaburzenia psychiczne		depresja	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	
Zaburzenia oka	nasilenie pigmentacji tęczówki	ból oczu, podrażnienie oczu (w tym uczucie kłucia, pieczenia, swędzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach), choroby rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, przekrwienie oczu, nieprawidłowe widzenie, choroby spojówek, zapalenie rogówki, światłowstręt	niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne owłosienie i zaburzenia skóry	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.

Dla latanoprostu:

Tabela 2: Działania niepożądane Latanoprostu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Częstość nieznana:
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				opryszczkowe zapalenie rogówki

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Częstość nieznaną:
Zaburzenia układu nerwowego				zawroty głowy
Zaburzenia oka	zmiany dotyczące rzęs i włosów pierwotnych na powiekach (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość rzęs)	punkcikowate ubytki nabłonka, suchość oczu, obrzęk powieki		obrzęk wokół oczu, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki, nadżerki rogówki, nieprawidłowo skierowane rzęsy co czasami prowadzi do podrażnienia oka (<i>trichiasis</i>), torbiel tęczówki, światłowstręt, zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powieki, reakcje skórne na powiekach, pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczkowych (<i>distichiasis</i>), bliznowaciejące zapalenie spojówek [†] , ciemnienie skóry powiek
Zaburzenia serca			niestabilna dławica piersiowa	dławica piersiowa, kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma, zaostrzenie astmy, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit			nudności, wymioty	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				ból w klatce piersiowej

[†]Może być potencjalnie związane ze środkiem konserwującym, benzalkoniowym chlorkiem.

Dla tymololu:

Tabela 3: Działania niepożądane Maleinianu tymololu (podanie do oka)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Częstość nieznana:
Zaburzenia układu immunologicznego				ogólnoustrojowa reakcja alergiczna w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipoglikemia, zamaskowanie objawów hipoglikemii
Zaburzenia psychiczne				utrata pamięci, bezsenność, depresja, koszmary senne, zmiany zachowania i zaburzenia psychiki, w tym uczucie zmieszania, halucynacje, niepokój, dezorientacja, zdenerwowanie
Zaburzenia układu nerwowego				udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, zawroty głowy, zaostrzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastenii, parestezje, ból głowy, omdlenia
Zaburzenia oka				odwarstwienie naczyńki będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego (patrz punkt 4.4), erozja rogówki, zapalenie rogówki, podwójne widzenie, zmniejszenie czucia rogówki, objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, klucie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), suchość oczu, opadanie powiek, zapalenie powiek, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika				szumy uszne
Zaburzenia serca				zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, obrzęki, kołatanie serca

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Częstość nieznana:
Zaburzenia naczyniowe				objaw chłodnych rąk i stóp, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), kaszel, duszność, niedrożność nosa, obrzęk płucny, niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit				ból brzucha, wymioty, biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności, zwłóknienie pozaotrzewnowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				wysypka, wysypka łuszczycopodobna, nasilenie objawów łuszczycy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				zaburzenie czynności seksualnych, zmniejszone libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				osłabienie, zmęczenie

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Xalacom u ludzi.

Objawy

Objawy ogólnego przedawkowania tymololu to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, nagły skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca.

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

Leczenie

W przypadku przedawkowania produktu zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia, następujące informacje mogą być przydatne: Badania wykazały, że tymolol nie ulega łatwo dializie. Należy wykonać płukanie żołądka, jeżeli jest konieczne. Latanoprost jest w większości metabolizowany 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, zmęczenie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie. Zdarzenia te o nasileniu łagodnym do umiarkowanego zanikały bez leczenia w ciągu 4 godzin po zakończeniu wlewu.

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 maleinian 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 $F_{2\alpha}$ 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 małych, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu angiografii fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakcją, latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym β -adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β_1 oraz β_2 , nie mającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na mięsień sercowy 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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 mmHg 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 produktu Xalacom 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

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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%.

Metabolizm i eliminacja

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

Wchłanianie i dystrybucja

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropieniu leku. Część dawki przenika do krwioobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągane jest po 10 do 20 minutach, po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 µg/dobę).

Metabolizm

Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie.

Eliminacja

Metabolity tymololu są wydalane w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Xalacom

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem. Jediną 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 teratogenego 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 teratogenego 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

Przed pierwszym otwarciem butelki: 3 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

Butelka (5 ml) z LDPE z kropłomierzem 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.

Wielkość opakowania: 1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

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

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

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**