Xaloptic Combi *(Latanoprostum, Timololum)*. **Skład i postać:** 1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu oraz 6,8 mg maleinianu tymololu, co odpowiada 5 mg tymololu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek, fosforany. Każdy mililitr roztworu zawiera 0,2 mg benzalkoniowego chlorku. Każdy mililitr roztworu zawiera 6,39 mg sodu diwodorofosforanu jednowodnego i 2,89 mg disodu fosforanu bezwodnego (całkowita zawartość fosforanów wynosi 6,345 mg/ml). Roztwór przezroczysty, bezbarwny. Osmolarność: 280-320 mOsmol/kg; pH: 5,0 - 7,0. **Wskazania:** Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta oraz z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których jest niedostateczna odpowiedź na leczenie produktami beta-adrenolitycznymi lub analogami prostaglandyn. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w tym 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 dawki jednej kropli raz na dobę do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym. Jeżeli po podaniu preparatu zostanie uciśnięty kanał nosowo-łzowy lub zamknięta powieka na 2 minuty zmniejszy się wchłanianie ogólnoustrojowe produktu. Może to spowodować zmniejszenie działań niepożądanych ogólnoustrojowych oraz zwiększenie aktywności miejscowej. Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe; można je założyć z powrotem po 15 minutach. Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy je podać po co najmniej 5-minutowej przerwie. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone. **Przeciwwskazania:** Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór jest przeciwwskazany u pacjentów z: nadreaktywnością oskrzeli, w tym astmą oskrzelową występującą obecnie lub w wywiadzie, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc; bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia niekontrolowanym przy pomocy rozrusznika serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym; nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, substancje czynne kropli Xaloptic Combi są wchłaniane ogólnoustrojowo. Składnik beta-adrenolityczny - tymolol może spowodować takie same zaburzenia sercowo-naczyniowe, oddechowe oraz inne działania niepożądane, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem należy krytycznie ocenić możliwość leczenia beta-adrenolitykami oraz należy rozważyć stosowanie innych niż beta-adrenolityki substancji czynnych. Pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi należy obserwować pod kątem pogorszenia tych zaburzeń i nasilenia działań niepożądanych. Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia. Po zastosowaniu tymololu donoszono o występowaniu objawów ze strony serca i rzadko zgonu w wyniku niewydolności serca. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężka postać choroby Raynauda lub zespołu Raynauda) należy leczyć ostrożnie. Po zastosowaniu niektórych beta-adrenolityków podawanych do oka donoszono o występowaniu objawów ze strony układu oddechowego, w tym zgonów w wyniku nagłego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. Produkt Xaloptic Combi należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i tylko wtedy kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Beta-adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub u chorych z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy. Beta-adrenolityki podawane do oka mogą powodować suchość oczu. Pacjentów z chorobami rogówki należy leczyć bardzo ostrożnie. Podawany jednocześnie z innym ogólnoustrojowym preparatem beta-adrenolitycznym, tymolol może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. U tych pacjentów należy ściśle obserwować odpowiedź na leczenie. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających preparatów beta-adrenolitycznych. W trakcie leczenia inhibitorami receptorów beta-adrenergicznych pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie mogą być bardziej wrażliwi na powtarzające się prowokacje tymi alergenami oraz mogą wykazywać brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zwykle stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych. Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po zabiegach filtracyjnych opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki. Preparaty beta-adrenolityczne podawane do oka mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Należy poinformować lekarza anestezjologa jeśli pacjent stosuje tymolol. Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających beta-adrenolityków lub dwóch miejscowo działających prostaglandyn. Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Podobnie jak w przypadku latanoprostu u 16-20% pacjentów stosujących krople do oczu z latanoprostem i tymololem przez okres do jednego roku, zaobserwowano nasilenie pigmentacji w tęczówce (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych, niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, a zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. Podczas badań klinicznych u pacjentów z jednorodnym niebieskim, szarym, zielonym lub brązowym zabarwieniem oczu, leczonych przez dwa lata latanoprostem, zmiany takie obserwowane były wyjątkowo rzadko. Zmiana koloru tęczówki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie przez kilka miesięcy lub lat i nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczówki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki, jednak zmiany koloru mogą być trwałe. Znamiona ani plamki obecne na tęczówce przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania lub innych miejscach komory przedniej oka. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczówki stan kliniczny tego wymaga należy przerwać leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii. Brak udokumentowanych doświadczeń dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, lub jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie wykazuje wpływu na źrenicę, bądź jest on nieznaczny, jednak nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większej ilości danych klinicznych. Latanoprost należy stosować ostrożnie u osób, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn. Podczas leczenia latanoprostem obserwowano wystąpienie obrzęku plamki, w tym także postaci torbielowatej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki oraz u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku plamki. Krople do oczu Xaloptic Combi zawierają benzalkoniowy chlorek, który jest często używanym środkiem konserwującym w produktach okulistycznych. Benzalkoniowy chlorek powodował keratopatię punktowatą i (lub)

toksyczną wrzodziejącą keratopatię, podrażnienie oka oraz odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami przebiegającymi z uszkodzeniem rogówki stosujących produkt Xaloptic Combi często lub długotrwale, należy starannie monitorować. Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, z tego względu przed zastosowaniem preparatu Xaloptic Combi soczewki należy zdjąć i nie zakładać wcześniej niż po 15 minutach. **Działania niepożądane:** Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu latanoprostu były działania związane z narządem wzroku. Na podstawie danych uzyskanych z wydłużonej fazy pierwszoplanowych badań produktu złożonego zawierającego latanoprost i tymolol stwierdzono, że u 16-20% pacjentów stosujących krople do oczu z latanoprostem i tymololem wystąpiło zwiększenie pigmentacji tęczówki, niekiedy trwałe. W pięcioletnich badaniach u 33% pacjentów stosujących latanoprost zaobserwowano zmianę pigmentacji tęczówki. Inne działania niepożądane związane z okiem są zazwyczaj przemijające i występują przy podawaniu dawki leku. W przypadku tymololu, najczęściej obserwuje się ogólnoustrojowe działania niepożądane w tym: bradykardię, zaburzenie rytmu serca, zastoinową niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia. Może to powodować podobne działania niepożądane jak w przypadku produktów beta-adrenolitycznych podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza, niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane obejmują działania występujące w całej grupie beta-adrenolityków podawanych do oka. Poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem latanoprostu z tymololem, jakie odnotowano w badaniach klinicznych. Poniżej wymieniono działania niepożądane według następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). Zaburzenia układu nerwowego: Niezbyt często: bóle głowy. Zaburzenia oka: Bardzo często: zwiększenie pigmentacji tęczówki. Często: podrażnienie oka (w tym kłucie, pieczenie i świąd, uczucie ciała obcego), ból oka. Niezbyt często: przekrwienie spojówek, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, nadmierne łzawienie, zapalenie brzegów powiek, choroby rogówki. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często: wysypka, świąd. Dodatkowe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić były obserwowane w badaniach klinicznych, pochodzą z raportów z rynku lub dostępnej literatury i są specyficzne dla poszczególnych substancji czynnych preparatu. Dla latanoprostu są to: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: opryszczkowe zapalenie rogówki. 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, obrzęk okołooczodołowy, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki, suchość oczu, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki, nadżerki rogówki, nieprawidłowo skierowane rzęsy (trichaisis), torbiel tęczówki, światłowstręt, zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powieki, obrzęk powieki, reakcje skórne na powiekach, bliznowaciejące zapalenie spojówek+, ciemnienie skóry powiek. Zaburzenia serca: dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, kołatanie serca. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: astma, zaostrzenie astmy, duszność. 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, chlorkiem benzalkoniowym. Dla tymololu są to: Zaburzenia układu immunologicznego: ogólnoustrojowa reakcja alergiczna w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, świąd. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipoglikemia. Zaburzenia psychiczne: utrata pamięci, bezsenność, depresja, koszmary senne. Zaburzenia układu nerwowego: udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, zawroty głowy, zaostrzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastenii, parestezje, ból głowy, omdlenia. Zaburzenia oka: odwarstwienie naczyniówki będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego, erozja rogówki, zapalenie rogówki, podwójne widzenie, zmniejszenie czucia rogówki, objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, 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. 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. Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, wymioty, biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności. 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 z poważnym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów. 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. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 18552 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Ceny urzędowe detaliczne leku Xaloptic Combi: (50 µg, 5 mg)/ml krople do oczu x 1 but. 2,5 ml; (50 µg, 5 mg)/ml krople do oczu x 3 but. 2,5 ml wynoszą w PLN odpowiednio: 40,84; 94,47. Kwoty dopłaty pacjenta (Jaskra) wynoszą w PLN odpowiednio: 11,43; 8,00. ChPL: 2020.02.19.