

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xaloptic Combi, 50 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu oraz 6,8 mg maleinianu tymololu, co odpowiada 5 mg tymololu.

Substancje pomocnicze 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).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny.

Osmolarność: 280-320 mOsmol/kg

pH: 5,0 - 7,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane 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.

Sposób podania

Jeżeli po podaniu produktu 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 ponownie założyć po 15 minutach (patrz punkt 4.4).

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy je podać po co najmniej 5-minutowej przerwie.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

4.3 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 zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia niekontrolowanym przy pomocy rozrusznika serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym
- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie ogólne

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. W celu zmniejszenia wchłaniania, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

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.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężka postać choroby Raynauda lub zespołu Raynauda) należy leczyć ostrożnie.

Zaburzenia układu oddechowego

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.

Hypoglikemia/cukrzyca

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.

Choroby rogówki

Beta-adrenolityki podawane do oka mogą powodować suchość oczu. Pacjentów z chorobami rogówki należy leczyć bardzo ostrożnie.

Inne preparaty beta-adrenolityczne

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 (patrz punkt 4.5).

Reakcje nadwrażliwości

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.

Odwarstwienie naczyniówki

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po zabiegach filtracyjnych opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki.

Znieczulenie do operacji

Preparaty beta-adrenolityczne podawane do oka mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Należy poinformować lekarza anestezjologa jeśli pacjent stosuje tymolol.

Leczenie skojarzone

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi – patrz punkt 4.5.

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

Wpływ na oko

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 latanoprestem 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 latanoprestem, 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 tęczęwki, i 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 płamki, w tym także postaci torbielowatej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki oraz u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki.

Środek konserwujący

Krople do oczu Xaloptic Combi zawierają benzalkoniowy chlorek, który jest często używanym środkiem konserwującym w produktach okulistycznych. Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zostały przeprowadzone szczegółowe badania dotyczące interakcji preparatu Xaloptic Combi z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o występowaniu paradoksalnych reakcji podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów lub pochodnych prostaglandyn.

Podczas jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków podawanych do oka w postaci roztworu z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, preparatami beta-adrenolitycznymi, preparatami przeciwartrytmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną może dochodzić do nasilenia działania co powoduje wystąpienie niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) z tymololem opisywano nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresję).

Podawany jednocześnie z innym doustnym lekiem beta-adrenolitycznym, produkt Xaloptic Combi może prowadzić do nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów beta-adrenergicznych. Nie jest zalecane stosowanie dwóch lub więcej miejscowo działających beta-adrenolityków.

Notowano sporadycznie przypadki rozszerzenia źrenicy spowodowane jednoczesnym stosowaniem beta-adrenolityków podawanych do oka i adrenaliny.

Podwyższenie ciśnienia krwi w wyniku nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania beta-adrenolityków.

Beta-adrenolityki mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania prowadzone na zwierzętach nie ujawniły wpływu latanoprostu lub tymololu na płodność samic lub samców.

Ciąża

Latanoprost

Brak dostatecznych danych na temat stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Tymolol

Brak dostatecznych danych na temat stosowania tymololu u kobiet w ciąży.

Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały wad rozwojowych, jednak wskazują na opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny podczas stosowania doustnych beta-adrenolityków. Ponadto u noworodków obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, hipoglikemię) podczas stosowania beta-adrenolityków do czasu porodu. Jeśli latanoprost i tymolol są stosowane do czasu porodu, noworodka należy uważnie obserwować przez pierwsze dni życia.

Produktu zawierającego latanoprost i tymolol nie należy stosować w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki przenikają do mleka matki. Jednakże podczas stosowania tymololu w postaci kropli do oczu w dawkach terapeutycznych nie należy spodziewać się, aby w mleku matki była wystarczająca jego ilość do wywołania u niemowląt objawów klinicznych blokady receptorów beta-adrenergicznych. W celu zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Latanoprost oraz jego metabolity mogą także przenikać do mleka matki.

Dlatego też produktu Xaloptic Combi nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania kropli do oczu niekiedy może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do czasu ustąpienia objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 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 latanoprestem i tymololem wystąpiło zwiększenie pigmentacji tęczówki, niekiedy trwałe. W pięcioletnich badaniach u 33% pacjentów stosujących latanoprost zaobserwowano zmianę pigmentacji tęczówki (patrz punkt 4.4). 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 ($\geq 1/10$), 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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych

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 układu nerwowego			ból głowy
Zaburzenia oka	zwiększenie pigmentacji tęczówki	ból oka, podrażnienie oka (w tym uczucie kłucia, pieczenia, swędzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach),	choroby rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, przekrwienie spojówek, niewyraźne widzenie, nadmierne łzawienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka skórna, 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:

Działania niepożądane Tabela 2: Latanoprost

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
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 okołoczołowy, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki, suchość oczu, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki, nadżerki rogówki, nieprawidłowo skierowane rzęsy (trichiasis), 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 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

*Zaobserwowane z częstością niezbyt często.

⁺Może być potencjalnie związane ze środkiem konserwującym, benzalkoniowym chlorkiem.

Dla tymololu są to:

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
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, halucynacja
Zaburzenia układu nerwowego	udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, zawroty głowy, zaostrzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, parestezje, ból głowy, omdlenia
Zaburzenia oka	odwarstwienie naczyniówki 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, 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.

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>

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych danych na temat przedawkowania u ludzi kropli do oczu zawierających latanoprost z tymololem.

Objawy po przedawkowaniu tymololu: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca. Po ustąpieniu tych objawów należy wprowadzić leczenie objawowe i podtrzymujące. W przeprowadzonych badaniach ustalono, że tymolol nie jest usuwany z organizmu podczas dializy.

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie obserwowano innych ocznych lub ogólnych objawów przedawkowania latanoprostu.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje:

Leczenie:

Jeśli to konieczne należy zastosować płukanie żołądka.

Leczenie objawowe:

Latanoprost jest w większości metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty

głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie się. Objawy te były o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ustępowały bez leczenia, w ciągu 4 godzin po podaniu wlewu dożylnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne blokujące receptory beta-adrenergiczne – tymolol, preparaty złożone.

Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt Xaloptic Combi zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymololu maleinian. Obydwie substancje zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *Intraocular pressure IOP*) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do działania którejkolwiek osobno stosowanej substancji.

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 małą, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu angiografii fluoresceinowej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakcją latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β_1 oraz β_2 , nie mającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego czynność mięśnia sercowego ani nieswoistego działania stabilizującego błonę.

Tymolol zmniejsza IOP poprzez zmniejszanie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym.

Nie jest do końca jasny dokładny mechanizm działania leku, ale prawdopodobne jest jego działanie hamujące wytwarzanie cyklicznego AMP. 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, krople do oczu zawierające latanoprost i tymolol spowodowały 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 tych kropli zmniejszające IOP porównano z monoterapią latanoprostem lub tymololem u pacjentów z IOP o wartości przynajmniej 25 mm Hg lub większej. Po początkowym, 2 do 4 tygodniowym okresie leczenia tymololem (średnie obniżenie IOP o 5 mm Hg od włączenia do badania), zanotowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP odpowiednio o 3,1 mm Hg, 2,0 mm Hg i 0,6 mm Hg po 6- miesięcznym leczeniu latanoprostem z tymololem, latanoprostem i tymololem podawanym dwa razy na dobę. Działanie produktu złożonego z latanoprostu/tymololu obniżające IOP zanotowano w trwającej 6- miesięcy otwartej, wydłużonej fazie tych badań.

Dostępne dane wskazują, że produkt podany wieczorem efektywniej zmniejsza IOP, niż podany rano. Jednak zalecając poranne lub wieczorne stosowanie produktu należy wziąć pod uwagę styl życia oraz prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń.

Należy pamiętać, że w przypadku niedostatecznej skuteczności stosowania kropli zawierających latanoprost z tymololem, można stosować tymolol oraz latanoprost raz na dobę co wykazują wyniki badań.

Działanie produktu złożonego zawierającego latanoprost i tymolol rozpoczyna się po godzinie od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnano odpowiednie zmniejszenie IOP po 24 godzinach od podania produktu.

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 jego cała ilość, która przechodzi do cieczy wodnistej jest hydrolizowana podczas przenikania przez nią. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej, prawie 15-30 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, 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 osiągnane jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropieniu leku. Część dawki przenika do krwioobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągnane jest po 10-20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 mikrogramów/dobę). Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest metabolizowany w znacznym stopniu w wątrobie. Metabolity tymololu są wydalane w moczu wraz z częścią leku w postaci nie zmienionej.

Latanoprost/Tymolol

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem. Jediną różnicą była tendencja do utrzymywania się 2-krotnie większych stężeń latanoprostu w cieczy wodnistej po upływie 1 do 4 godzin od podania kropli do oczu zawierających latanoprost i tymolol, w porównaniu z monoterapią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Ponadto nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów ogólnych lub ocznych u królików leczonych zewnętrznym preparatem złożonym lub mieszaniną 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 podczas podawania kropli częściej niż 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 mikrogramów/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 mikrogramów/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

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Disodu fosforan bezwodny
Benzalkoniowy chlorek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania leku z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącenie substancji. Jeśli jest konieczne podawanie leków zawierających tiomersal należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między ich zakropleniem a podaniem produktu Xaloptic Combi.

6.3 Okres ważności

Produkt nieotwarty: 2 lata

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu: Nie przechowywać powyżej 25°C. Butelkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w lodówce (od 2°C do 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka polietylenowa (LDPE) o pojemności 5 ml oraz kroplomierz (LDPE), polietylenowa zakrętka (HDPE), polietylenowa nasadka zabezpieczająca (LDPE).

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

Wielkość opakowania:

1 butelka x 2,5 ml

3 butelki x 2,5 ml

6 butelek x 2,5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Przed pierwszym użyciem leku należy usunąć nasadkę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18552

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.04.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.02.2023 r.