

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xalofree 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 tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu oraz około 205 mikrogramów tymololu maleinianu (co odpowiada około 150 mikrogramów tymololu).

Wielkość jednej kropli wynosi około 30 mikrolitrów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: fosforany.

Każdy mililitr roztworu zawiera 6,2 mg sodu diwodorofosforanu jednowodnego i 2,6 mg disodu fosforanu (całkowita zawartość fosforanów wynosi 6,0 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

Osmolarność: 250 do 320 mOsmol/kg

pH: 5,5 - 6,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xalofree Combi jest wskazany do stosowania u dorosłych (w tym pacjentów w podeszłym wieku) 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 beta-adrenolityczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to 1 kropla do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę.

Produktu nie należy stosować częściej niż raz na dobę, ponieważ może to zmniejszyć skuteczność leczenia.

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.

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu ograniczenia wchłaniania substancji czynnej do krwiobiegu, zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego (punktowy ucisk) przez minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po zakropleniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe; można je założyć ponownie po 15 minutach.

W przypadku jednoczesnego stosowania innych podawanych do oka produktów leczniczych, należy zachować odstęp co najmniej pięciu minut pomiędzy podaniem kolejnych produktów. Maści do oczu należy stosować na końcu.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie do oka.

Produkt Xalofree Combi to sterylny roztwór, który nie zawiera środków konserwujących. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy unikać kontaktu końcówki kroplomierza z okiem, powiekami lub innymi powierzchniami.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Xalofree Combi 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 kardiogennym
- 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 Xalofree Combi są wchłaniane ogólnoustrojowo. Tymolol - związek, który należy do beta-adrenolityków może wywoływać różne rodzaje działań niepożądanych, podobnie jak podawane drogą ogólną produkty lecznicze blokujące receptory beta-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 ogólnoustrojowym. W celu zmniejszenia ogólnoustrojowego 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

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

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 Xalofree Combi należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

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

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki

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

Inne beta-adrenolityki

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

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków pacjenci z chorobą atopową w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi, wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie mogą być bardziej wrażliwi na powtórna 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 beta-adrenolityki mogą blokować działanie ustrojowe beta-agonistów, takich jak np. adrenalina. Należy poinformować anestezjologa, jeśli pacjent stosuje 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 z latanoprestem i tymololem przez okres do roku, występowało nasilenie pigmentacji tęczówki (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru

mieszanego, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych, 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 w leczonym oku, zdarza się jednak, 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 latanoprostem 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 jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem 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. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu 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 plamki

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

Stosowanie soczewek kontaktowych

Przed podaniem produktu należy zdjąć soczewki kontaktowe 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 produktu Xalofree Combi z innymi produktami leczniczymi.

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 beta-adrenolitykiem z doustnymi lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami beta-adrenolitycznymi, przeciwartmicyznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, 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 u pacjentów otrzymujących doustnie leki beta-adrenolityczne, dlatego nie zaleca się stosowania miejscowo dwóch lub więcej leków beta-adrenolitycznych.

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

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

Leki beta-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 ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Tymolol

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w 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 opóźnienia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu podczas stosowania doustnych beta-adrenolityków. Ponadto u noworodków obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe beta-blokady (np. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechowa, hipoglikemia) związane z podawaniem beta-adrenolityków kobietom przed porodem. Jeśli latanoprost i tymolol są stosowane przed porodem, w trakcie pierwszych dni życia noworodek powinien być ściśle monitorowany.

Produktu zawierającego latanoprost i tymolol nie należy stosować 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 beta-adrenergicznych 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 Xalofree Combi 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 Xalofree Combi 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 zawierającego latanoprost z tymololem, 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 beta-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 beta-adrenolityków.

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 ($< 1/10\,000$), 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 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 klucia, pieczenia, swędzenia, uczucie	niewyraźne widzenie, nadmierne łzawienie

		obecności ciała obcego w oczach), choroby rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, przekrwienie oczu, nieprawidłowe widzenie, choroby spojówek, zapalenie rogówki, światłowstręt	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne owłosienie i zaburzenia skóry	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 produktu.

Dla latanoprostu są to:

Działania niepożądane Tabela 2: Latanoprost

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Częstość nieznana
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, suchość oczu, obrzęk powieki		obrzęk wokół oczu, zapalenie tęczęwki, 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 tęczęwki, 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

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

Dla tymololu są to:

Działania niepożądane Tabela 3: Tymololu maleinian (podanie do oka)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥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 miastonii, parestezje, ból głowy, omdlenia
Zaburzenia oka				odwarstwienie naczyńówki 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
Zaburzenia naczyńiowe				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, nadmierne wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				ból mięśni

Zaburzenia układu rozdroczego i piersi				zaburzenie czynności seksualnych, zmniejszone libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				osłabienie, zmęczenie

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany: 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 dostępnych danych na temat przedawkowania u ludzi kropli do oczu zawierających latanoprost z tymololem.

Objawy

Objawy po przedawkowaniu tymololu: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, nagły skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca.

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie obserwowano 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 w ilości 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, produkty złożone.

Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania

Produkt Xalofree Combi zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymololu maleinian. Obydwie substancje obniżają 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 pseudofakią, 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 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 prawdopodobne jest 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, 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 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, 2,0 mmHg i 0,6 mmHg po 6- miesięcznym leczeniu latanoprostem z tymololem, latanoprostem i tymololem podawanym dwa razy na dobę. Działanie produktu złożonego z latanoprostu i tymololu obniżające IOP zanotowano w trwającej 6- miesięcy otwartej, wydłużonej fazie tych badań.

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 złożonego zawierającego latanoprost i tymolol rozpoczyna się w ciągu godziny od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnęto 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. Estrы 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 małp 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 wydalone głównie w moczu.

Tymolol

Wchłanianie i dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Latanoprost/Tymolol

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem. Jedyną 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 produktu 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 produktu nie wykazały szczególnych zagrożeń u ludzi. Latanoprost nie wpływał na gojenie się ran rogówki u królików, natomiast tymolol hamował ten proces u królików i małp 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 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
Polisorbat 80
Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

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 Xalofree Combi.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem butelki: 2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki:
2,5 ml: 30 dni
7,5 ml: 90 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Butelkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu: produktu nie trzeba przechowywać w lodówce. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Butelkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie stanowi butelka HDPE z wielodawkowym kroplomierzem z pompką (PP, HDPE, LDPE), wieczkiem z HDPE, a także nakładką ułatwiającą dozowanie, w tekturowym pudełku.

Każda butelka po 2,5 ml roztworu zawiera nie mniej niż 60 kropli.

Każda butelka po 7,5 ml roztworu zawiera nie mniej niż 180 kropli.

Wielkość opakowania:

1 butelka po 2,5 ml

1 butelka po 7,5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO