

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu (*latanoprostum*) i 6,8 mg tymololu maleinianu (*timolol maleate*) równoważne z 5 mg tymololu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Osmolarność: 280~320 mOsmol/kg

pH: 5,0 – 7,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem oraz nadciśnieniem ocznym, u których odpowiedź na miejscowo stosowane leki blokujące receptory beta-adrenergiczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku):

Zalecane jest podawanie 1 kropli do zajętego procesem chorobowym oka lub oczu, raz na dobę.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy podawać dawki większej niż 1 kropla na dobę do zajętego procesem chorobowym oka lub oczu.

Sposób podawania:

Należy wyjąć soczewki kontaktowe przed wkropleniem kropli do oczu, po upływie 15 minut można je założyć ponownie.

Jeśli podawany jest więcej niż jeden lek okulistyczny do stosowania miejscowego, należy podać te leki w odstępie co najmniej 5 minut.

Uciśnięcie przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie oczu na 2 minuty powoduje zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego. Może to spowodować osłabienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenie działania miejscowego.

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci i młodzieży.

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie kropli do oczu Xalaprost Combi jest przeciwwskazane w przypadku występowania następujących chorób:

- reaktywna choroba dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa, astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany rozrusznikiem, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie ogólnoustrojowe:

Tak jak inne, miejscowo stosowane leki okulistyczne, Xalaprost Combi może wchłaniać się ogólnoustrojowo. Z uwagi na zawartość tymololu o działaniu beta-adrenolitycznym może powodować wystąpienie takich samych działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego jak stosowane ogólnoustrojowo leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania układowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest niższa niż po zastosowaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt. 4.2.

Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (n.p. choroba wieńcowa, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) i z niedociśnieniem należy dokładnie ocenić konieczność podania beta-adrenolityków i rozważyć zastosowanie leku z inną substancją czynną. Należy obserwować, czy u pacjentów z chorobami układu krążenia nie wystąpiło pogorszenie objawów i działania niepożądane. Z powodu ujemnego działania na czas przewodzenia, beta-adrenolityki powinny być podawane z rozważą u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z poważnymi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynaud'a lub zespołem Raynaud'a) powinni być leczeni z rozważą.

Zaburzenia oddechowe

Reakcje ze strony układu oddechowego, włączając zgon z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą, były zgłaszane po zastosowaniu beta-adrenolityków miejscowo do oka.

Xalaprost Combi powinien być stosowany z rozważą u pacjentów z lekką lub średniozaawansowaną chorobą obturacyjną płuc i tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Hipoglikemia/cukrzyca

Beta-adrenolityki należy stosować z rozważą u pacjentów podatnych na wystąpienie hipoglikemii lub z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Reakcje anafilaktyczne:

Pacjenci z atopią w wywiadzie lub z poważną reakcją anafilaktyczną na różne alergenów w wywiadzie mogą mieć wzmożoną reakcję na powtarzaną ekspozycję na te alergenów i nie odpowiadać na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednoczesne stosowanie innych leków:

Tymolol może wywoływać interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz na wiadome objawy ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych może ulec nasileniu, gdy krople do oczu Xalaprost Combi podawane są pacjentom leczonym doustnymi lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne. Stosowanie miejscowo dwóch leków blokujących receptory beta-adrenergiczne lub dwóch prostaglandyn nie jest zalecane.

Działanie na oczy:

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie jak w przypadku stosowania kropli do oczu z latanopretem, zwiększona pigmentacja tęczęwki była obserwowana u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych produktem Xalaprost Combi, przez okres do jednego roku (w oparciu o fotografie). To działanie obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko/szaro-brązowych i jest ono wywołane przez zwiększenie zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki. Typowo, brązowy pigment rozmieszczony jest na obwodzie źrenicy i rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodowym oczu objętych procesem chorobowym, ale również cała tęczęwka lub jej część może przybrać mocniejsze brązowe zabarwienie. U pacjentów z jednolitą niebieską, szarą, zieloną lub brązową barwą tęczęwek, zmiana ta obserwowana była rzadko w okresie dwóch lat stosowania latanoprostu w badaniach klinicznych.

Zmiana koloru tęczęwki następuje powoli i może być niezauważona przez wiele miesięcy lub lat. Nie towarzyszą jej żadne objawy ani zmiany patologiczne.

Nie obserwuje się dalszego wzrostu ilości pigmentu po zaprzestaniu leczenia, ale dotychczasowa zmiana zabarwienia może być trwała.

Leczenie nie wpływa na znamiona ani na plamki na tęczęwce.

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka ani innych miejscach komory przedniej oka, ale należy okresowo badać pacjentów i w zależności od stanu klinicznego leczenie można przerwać, jeśli nastąpi zwiększenie pigmentacji tęczęwki.

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

Brak jest udokumentowanego doświadczenia ze stosowaniem latanoprostu w jaskrze zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej z zamkniętym kątem przesączania, wrodzonej, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie działa lub bardzo słabo działa na źrenicę, lecz brak jest udokumentowanego doświadczenia w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Dlatego produkt Xalaprost Combi należy stosować z ostrożnością w tych stanach chorobowych dopóki nie pojawią się nowe dane.

Obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki zgłaszano podczas leczenia latanopretem. Te przypadki występowały głównie pacjentów z afakią, pseudoafakią z przerwana tylną torebką soczewki i pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku plamki. Xalaprost Combi należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Odwarstwienie naczyniówki:

Zgłaszano odwarstwienie naczyniówki po stosowaniu leków zmniejszających produkcję cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) po zabiegach filtracji.

Choroby rogówki:

Beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą wywoływać suchość oka. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobą rogówki.

Stosowanie soczewek kontaktowych:

Xalaprost Combi zawiera benzalkoniowy chlorek, powszechnie używany jako środek konserwujący w

produktach okulistycznych. Benzalkoniowy chlorek może powodować punktową keratopatię i/lub toksyczną wrzodziejącą keratopatię, może on wywołać podrażnienie oka oraz przebarwia miękkie soczewki kontaktowe. Konieczne jest ściśle monitorowanie przy częstym lub przedłużonym stosowaniu produktu Xalaprost Combi u pacjentów z zespołem suchego oka lub chorobami przebiegającymi z osłabieniem rogówki. Soczewki kontaktowe mogą wchłaniać benzalkoniowy chlorek, więc powinny być zdjęte przed zakropieniem produktu Xalaprost Combi i mogą być założone ponownie po upływie 15 minut (patrz punkt 4.2).

Inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Działanie na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz znane działania ogólnoustrojowe mogą być nasilone, gdy tymolol jest podawany pacjentom otrzymującym ogólnoustrojowe leki beta-adrenolityczne. Odpowiedź na leczenie powinna być u tych pacjentów dokładnie obserwowana. Stosowanie miejscowe dwóch leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Znieczulenie przed zabiegami chirurgicznymi

Beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą blokować działanie ogólnoustrojowych beta-agonistów n.p. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany o przyjmowaniu przez pacjenta tymololu.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano specyficznych interakcji tymololu.

Zgłaszano paradoksalny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane.

Podawanie beta-adrenolityków w postaci roztworu okulistycznego równocześnie w doustnymi blokerami kanału wapniowego, beta adrenolitykami, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatikomimetykami, guanetydyną może nasilać wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz znane objawy ogólnoustrojowej beta-blokady, dlatego równoczesne stosowanie miejscowo dwóch lub więcej leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Nasilenie układowej beta-blokady (np. zmniejszenie częstości tętna, depresję) zgłaszano podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) z tymololem.

Rozszerzenie źrenic związane z jednoczesnym podaniem okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny) zgłaszano sporadycznie.

Możliwe jest działanie addytywne prowadzące do niedociśnienia i/lub znacznej bradykardii, gdy krople do oczu z tymololem podawane są jednocześnie ze stosowanymi doustnie lekami blokującymi kanał wapniowy, guanetydyną, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicznymi, glikozydami naparstnicy lub parasympatikomimetykami.

Podwyższenie ciśnienia krwi w reakcji na nagłe odstawienie klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Latanoprost:

Brak danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne ryzyko

związane z zastosowaniem preparatu u ludzi.

Tymolol:

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w ciąży, jeśli nie jest to niezbędnie konieczne. Aby zmniejszyć działanie ogólnoustrojowe patrz pkt 4.2. Badania epidemiologiczne nie wykazały szkodliwego wpływu na płód, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego podczas podawania doustnego beta-adrenolityków. Ponadto, obserwowano objawy beta-blokady (n.p. bradykardia, niedociśnienie, niewydolność oddechowa i hipoglikemia) u noworodków, których matki otrzymywały beta-adrenolityki aż do porodu. Jeśli Dozopres Combi jest stosowany aż do porodu, noworodek powinien być dokładnie obserwowany podczas pierwszych dni życia.

Dlatego Xalaprost Combi nie powinien być stosowany w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki wydzielane są do mleka. Jednak jest mało prawdopodobne, aby tymolol w kroplach do oczu stosowany w dawkach terapeutycznych przenikał do mleka w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych beta blokady u niemowląt. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz pkt. 4.2.

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego. Dlatego Xalaprost Combi nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podanie kropli do oczu może powodować przejściowe zaburzenie ostrości widzenia. Do czasu ustąpienia tego działania, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Dla latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W wydłużonej fazie kluczowych badań kropli do oczu latanoprost/tymolol u 16-20% pacjentów wystąpiło zwiększenie pigmentacji tęczówki, które może być trwałe. W otwartym, 5-letnim badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu pigmentacja tęczówki pojawiła się u 33% pacjentów (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane ze strony oczu są zazwyczaj przemijające i występują podczas podania leku.

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, tymolol wchłania się do krążenia ogólnoustrojowego. Może to powodować podobne skutki niepożądane jak po stosowaniu ogólnoustrojowych beta-adrenolityków. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest niższa niż po podaniu ogólnoustrojowym. Wymienione działania niepożądane zawierają też działania niepożądane obserwowane po innych okulistycznych beta-adrenolitykach, co jest efektem klasy.

Dla tymololu, najcięższe działania niepożądane mają charakter ogólnoustrojowy, są to: bradykardia, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Działania niepożądane związane z leczeniem obserwowane w badaniach klinicznych kropli do oczu latanoprost/tymolol wymieniono poniżej.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następującej częstości występowania:

Bardzo często	($\geq 1/10$),
Często	($\geq 1/100$, $< 1/10$),
Niezbyst często	($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$),
Nieznane	(nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: ból głowy

Zaburzenia oka:

Bardzo często: zwiększenie pigmentacji tęczówki

Często: podrażnienie oka (w tym uczucie klucia, pieczenia i swędzenia), ból oka

Niezbyt często: przekrwienie oka, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie powiek, zaburzenia rogówki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypka skórna, świąd

Dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników kropli do oczu Xalaprost Combi pochodzą ze zgłoszeń z badań klinicznych, spontanicznych lub z dostępnego piśmiennictwa naukowego.

Dla latanoprostu są to:

Zaburzenia układu nerwowego:

zawroty głowy

Zaburzenia oka:

zmiany rzęs i włosów pierwotnych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość), punktowe nadżerki nabłonka, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie tęczówki/ zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk plamki (u pacjentów z afakią, pseudoafakią i przerwana tylną torebką soczewki lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku plamki). Suchość oka, zapalenie rogówki, obrzęk i nadżerki rogówki, wrastanie rzęs czasami prowadzące do podrażnienia oka.

Zaburzenia serca:

pogorszenie wcześniej występującej dławicy piersiowej, kołatanie serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

astma, zaostrzenie astmy, duszność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

ciemnienie skóry powiek

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

ból stawów, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

ból w klatce piersiowej

Dla tymololu są to:

Zaburzenia układu immunologicznego:

ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka oraz miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne:

depresja, utrata pamięci, bezsenność, koszmary nocne

Zaburzenia układu nerwowego:

zawroty głowy, parestezje, niedokrwienie mózgu, epizody sercowo-naczyniowe, nasilenie objawów

przedmiotowych i podmiotowych miastennii, omdlenie, ból głowy

Zaburzenia oka:

objawy podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki, zmniejszenie czucia rogówki, suchość oka, nadżerka rogówki, podwójne widzenie, opadanie powiek, niewyraźne widzenie i odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracyjnym (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ucha i błędnika:

szumy uszne

Zaburzenia serca:

kołatanie serca, obrzęki, arytmia, bradykardia, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie krążenia, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe:

niedociśnienie, objaw Raynauda, zespół zimnych rąk i stóp

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującą chorobą ze skurczem oskrzeli), duszność, kaszel

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Zaburzenia smaku, nudności, biegunka, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy, wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

ból mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

zaburzenia seksualne, obniżenie libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

astenia/zmęczenie

4.9. Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania u ludzi kropli do oczu zawierających latanoprost i tymolol.

Objawami ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie krążenia. Jeśli wystąpią te objawy, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Badania wykazały, że tymolol nie usuwa się łatwo z organizmu podczas dializy.

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

W razie przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje:

Leczenie:

Płukanie żołądka w razie potrzeby.

Leczenie objawowe:

Latanoprost jest w dużym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dożylny wlew 3 µg/kg u zdrowych ochotników nie wywoływał żadnych objawów, natomiast dawka

5,5–10 µg/kg wywoływała nudności, ból brzucha, zawroty głowy, osłabienie, uderzenia gorąca i pocenie. Nasilenie objawów było łagodne do umiarkowanego i ustępowały one bez leczenia w ciągu 4 godzin od zakończenia wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne – leki beta-adrenolityczne – tymolol w połączeniach
Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania:

Xalaprost Combi zawiera dwie substancje czynne: latanoprost i maleinian tymololu. Obydwie substancje obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania a łączne podanie prowadzi do dodatkowego obniżenia IOP, w porównaniu do podania każdej z tych substancji osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptora FP, który obniża IOP poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększanie odpływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto zaobserwowano u ludzi poprawę zdolności odpływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista ani na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe podawanie latanoprostu do oczu małych poddanych zabiegowi pozatorebkowego usunięcia soczewki nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co potwierdzono w badaniu angiografii fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudoafakią, latanoprost nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol nieselektywnie blokuje receptory adrenergiczne (beta-1 i beta-2), nie posiada istotnej aktywności sympatykomimetycznej, nie osłabia wyraźnie pracy mięśnia sercowego ani nie działa stabilizująco na błonę komórkową. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym.

Dokładny mechanizm działania leku nie jest dokładnie poznany, ale prawdopodobnie hamuje on nadmierne wytwarzanie cyklicznego AMP pobudzane przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. Nie stwierdzono wpływu tymololu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi podczas długotrwałego podawania u królików.

Rezultat działania farmakodynamicznego:

Podczas badań ustalających dawkę, po podaniu kropli do oczu latanoprost/tymolol osiągnięto istotnie większe obniżenie średniego dziennego IOP niż po podaniu latanoprostu lub tymololu raz na dobę w monoterapii. Dwa, dobrze kontrolowane, 6-miesięczne badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby porównywały działanie obniżające IOP po podaniu kropli latanoprost/tymolol z monoterapią latanoprestem lub tymololem u pacjentów z IOP o wartości co najmniej 25 mmHg lub większej. Po początkowym okresie 2-4 tygodni podawania tymololu (średnie obniżenie IOP o 5 mmHg od włączenia), zaobserwowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP o 3,1; 2,0 oraz 0,6 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu odpowiednio kroplami latanoprost/tymolol, samym latanoprestem i samym tymololem (podawanymi dwa razy na dobę). Działanie obniżające IOP kropli do oczu latanoprost/tymolol utrzymywało się w 6-miesięcznej otwartej fazie przedłużonej tego badania.

Istnieją dane wskazujące, że stosowanie leku wieczorem może skuteczniej obniżać IOP niż stosowanie rano. Jednak, chcąc zalecić pacjentowi poranne lub wieczorne stosowanie, należy wziąć pod uwagę tryb życia pacjenta i możliwość przestrzegania tych zaleceń.

W przypadku niewystarczającej skuteczności produktu złożonego należy pamiętać, że wyniki badań

wskazują, że stosowanie latanoprostu i tymololu w oddzielnych preparatach raz na dobę może nadal być skuteczne.

Działanie kropli do oczu Xalaprost Combi rozpoczyna się w ciągu godziny od podania, a maksymalnie działanie jest osiągane w ciągu sześciu do ośmiu godzin. Wystarczające obniżenie IOP utrzymuje się do 24 godzin po podaniu wielokrotnym.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost:

Latanoprost jest prolekiem w postaci estru izopropylowego, który jest nieaktywny, a po hydrolizie do kwasu, zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, staje się bioaktywny. Prolek dobrze się wchłania przez rogówkę i jak wszystkie leki przenikające do cieczy wodnistej jest hydrolizowany podczas przenikania przez rogówkę. Badania u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej, około 15–30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach po podaniu miejscowym samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu u małp, latanoprost jest dystrybuowany głównie w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Kwas latanoprostowy ma klirens osoczowy 0,4 l/h/kg, małą objętość dystrybucji, 0,16 l/kg, skutkującą krótkim okresem półtrwania w osoczu, 17 minut po podaniu do oka biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

Metabolizm kwasu latanoprostowego właściwie nie przebiega w oku. Metabolizm odbywa się głównie w wątrobie. Główne metabolity, 1,2-dinor oraz 1,2,3,4-tetranor, nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną w badaniach na zwierzętach i są wydalone głównie w moczu.

Tymolol:

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym podaniu kropli do oczu. Część dawki jest wchłaniana do krążenia, a maksymalne stężenie w osoczu, 1 ng/ml, osiągane jest w 10–20 minut po miejscowym podaniu jednej kropli do każdego oka raz na dobę (300 µg/dobę). Okres półtrwania tymololu w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Metabolity są wydalone w moczu wraz z tymololem w postaci niezmienionej.

Latanoprost/tymolol:

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem, mimo iż występowało około 2-krotnie większe stężenie kwasu latanoprostowego w cieczy wodnistej po upływie 1–4 godzin od podania kropli do oczu latanoprost/tymolol, w porównaniu do monoterapii.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa dla oka i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Nie zaobserwowano niepożądanych objawów ze strony oka ani ogólnych u królików leczonych miejscowo produktem złożonym lub jednocześnie podawanymi roztworami okulistycznymi latanoprostu i tymololu. Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz kancerogenności 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 małp podczas podawania kropli częściej niż raz na dobę.

Dla latanoprostu nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic szczura ani działania teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności u szczurów po zastosowaniu dożylnych dawek do 250 µg/kg/dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenie zarodka i płodu polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i poronienia oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych w wysokości 5 µg/kg/dobę i większych (około 100-krotność dawki terapeutycznej).

Tymolol nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczura 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 do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania produktu Latanoprost/tymolol, krople do oczu, roztwór z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal, następowało wytrącenie substancji. Jeśli konieczne jest podawanie leków zawierających tiomersal z produktem Latanoprost/tymolol, krople do oczu, roztwór, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między zakraplaniem poszczególnych preparatów.

6.3. Okres ważności

Nieotwarty: 2 lata

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni

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

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w lodówce (2°C - 8°C).

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

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE, z kropłomierzem z LDPE, z zakrętką z HDPE i nasadką zabezpieczającą z LDPE w tekturowym pudełku.

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

Wielkości opakowań:

1 butelka x 2,5 ml

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

Przed użyciem należy zdjąć nasadkę zabezpieczającą.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO