

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALACOM, (0,05 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml kropli zawiera:

Latanoprost (*Latanoprostum*)

0,05 mg

Tymolol (*Timololum*) (w postaci maleinianu tymololu 6,8 mg)

5,0 mg

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu i 150 mikrogramów tymololu.

Substancje pomocnicze wykazujące działanie biologiczne: chlorek benzalkoniowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane leki β -adrenolityczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku):

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przekraczać zalecanej dawki – 1 kropla raz na dobę do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży:

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xalacom u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Choroby przebiegające z nadreaktywnością oskrzeli, w tym astma oskrzelowa, astma w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne:

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, substancje czynne produktu leczniczego Xalacom mogą być wchłaniane do krwioobiegu. Tymolol - lek β -adrenolityczny może spowodować te same rodzaje działań niepożądanych, jak w przypadku podawanych ogólnie leków blokujących receptory β -adrenergiczne. Przed rozpoczęciem terapii tymololem należy odpowiednio leczyć niewydolność serca. Pacjentów z ciężką niewydolnością serca w wywiadzie należy obserwować w kierunku występowania oznak niewydolności serca oraz sprawdzać częstość tętna. Po zastosowaniu tymololu donoszono o występowaniu objawów ze strony układu oddechowego i układu krążenia, w tym zgonów w wyniku nagłego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą, oraz rzadko zgonów w wyniku niewydolności serca. β -adrenolityki należy ostrożnie stosować u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub chorych na cukrzycę (szczególnie tych z chwiejną cukrzycą), ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii. β -adrenolityki mogą maskować objawy nadczynności tarczycy oraz spowodować nasilenie dławicy naczynioskurczowej (zespołu Prinzmetala), ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego i centralnego oraz niedociśnienia.

Reakcje nadwrażliwości:

Podczas stosowania β -adrenolityków pacjenci:

- z chorobą atopową w wywiadzie,
 - z poważnymi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergenów w wywiadzie,
- mogą wykazywać brak odpowiedzi na dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednoczesne stosowanie innych leków:

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

Podawany jednocześnie z innym doustnym produktem β -adrenolitycznym, produkt Xalacom może prowadzić do nasilenia działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów β -adrenergicznych. Nie jest zalecane stosowanie dwóch miejscowo działających β -adrenolityków lub dwóch miejscowo działających prostaglandyn.

Działania dotyczące oczu:

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu Xalacom przez okres do roku, występowało nasilenie pigmentacji tęczęwki (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko-szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększaniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki, ale zdarza się, że cała tęczęwka lub tylko jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczęwkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego w okresie dwóch lat obserwacji klinicznych leczenia latanoprestem taka zmiana była obserwowana jedynie w pojedynczych przypadkach.

Zmiana koloru tęczęwki jest bardzo 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 tęczęwce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwkach 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 tęczęwki 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 (różnicy w zabarwieniu tęczówek).

Produkt leczniczy Xalacom 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 cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Obecnie brakuje obserwacji klinicznych lub są one niewystarczające w zakresie stosowania latanoprostu w: jaskrze zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej zamkniętego kąta przesączania, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej. Jakkolwiek latanoprost nie działa na źrenice, nie był dotychczas stosowany w ostrych atakach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania kompletnych danych.

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

W wyniku stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwianie naczyniówki po zabiegach filtracji.

Produkt Xalacom zawiera chlorek benzalkoniowy, powszechnie stosowany środek konserwujący w preparatach okulistycznych, który może jednak powodować punktowate zapalenie rogówki i/lub, toksyczne wrzodziejące zapalenie rogówki lub podrażnienie oka i zmieniać kolor soczewek kontaktowych. U pacjentów z zespołem suchego oka i u pacjentów ze zmianami dotyczącymi rogówki częste lub długotrwałe stosowanie produktu Xalacom wymaga ścisłego monitorowania. Ze względu na fakt, że chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez soczewki kontaktowe, przed podaniem produktu Xalacom należy je zdjąć. Soczewki można nałożyć 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 interakcji lekowych dla produktu Xalacom.

Istnieje możliwość nasilenia działania produktu i wywołania niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających tymolol z doustnymi lekami blokującymi kanały wapniowe, guanetydyną lub lekami β -adrenolitycznymi, przeciwartmicznymi, glikozydami naparstnicy lub parasympatikomimetykami. Podwyższenie ciśnienia krwi w wyniku nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków β -adrenolitycznych.

Donoszono o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwu analogów prostaglandyn. Z tego powodu stosowanie dwu lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane.

W trakcie jednoczesnego podawania tymololu z adrenaliną sporadycznie zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działanie związane z systemową blokadą beta-adrenergiczną może być nasilony w przypadku stosowania produktu Xalacom u pacjentów przyjmujących doustne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Z tego powodu równoczesne stosowanie dwu lub więcej miejscowych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane. Leki β -adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące doustnych leków

przeciwcukrzycowych. Mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania u kobiet w okresie ciąży. Latanoprost i maleinian tymololu mogą być stosowane w okresie ciąży, jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Po podaniu doustnym oraz do oka wykrywano obecność maleinianu tymololu w mleku u ludzi. Z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia u niemowląt ciężkich działań niepożądanych, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakiegokolwiek wpływ na płodność samców lub samic. Badania nad rozmnażaniem i płodnością u szczurów nie wykazały wpływu tymololu stosowanego w dawce 21 000 przekraczającej ekspozycję u ludzi po podaniu do oka maksymalnej zalecanej dawki, na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Nie obserwowano w klinicznych badaniach leku objawów niepożądanych specyficznych dla produktu Xalacom. Określono potencjalne działania niepożądane leku na podstawie objawów stwierdzanych dla latanoprostu oraz tymololu.

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy wzroku.

Na podstawie dokumentacji fotograficznej stwierdzono, że u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu Xalacom przez okres roku, występowało nasilenie pigmentacji tęczówki. W badaniu otwartym, oceniającym profil bezpieczeństwa latanoprostu w okresie 5 lat zwiększona pigmentacja tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów. Najczęściej dochodziło do tego zjawiska u pacjentów z zielono-brązowymi, żółto-brązowymi lub niebiesko-szaro-brązowymi tęczówkami. U pacjentów z jednobarwnymi tęczówkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego zmiana pigmentacji była rzadko obserwowana.

U 37% pacjentów obserwowano ciemniejsze zabarwienie, pogrubienie oraz wydłużenie rzęs.

Najczęściej stwierdzanymi w przebiegu obserwacji klinicznej działaniami niepożądanymi produktu były: podrażnienie oka, objawiające się bolesnością i pieczeniem (12%), przekrwienie oka (7,4%), choroby rogówki (3,0%), zapalenie spojówek (3,0%), zapalenie powiek (2,5%), bolesność oka (2,3%), bóle głowy (2,3%) oraz wysypka skórna (1,3%).

W przypadku tymololu, najczęściej obserwuje się ogólnoustrojowe działania niepożądane w tym: bradykardię, zaburzenie rytmu serca, zastoinową niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu Xalacom.

Częstość występowania pogrupowano według następującej klasyfikacji: 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 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: ból głowy.

Zaburzenia oka:

Bardzo często: nasilenie pigmentacji tęczówki

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

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

Rzadko: światłowstręt

Bardzo rzadko: zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powieki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypka skórna, świąd

Opisywano dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu Xalacom, obserwowane w badaniach klinicznych, zgłaszane spontanicznie lub opisywane w literaturze. Częstość nieznana.

Latanoprost:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: opryszczkowe zapalenie rogówki
- Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, ból głowy
- Zaburzenia oka: Zmiana rzęs i włosów pierwotnych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość), punktikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoczołodowy, obrzęk rogówki i jej nadżerki, obrzęk plamki (u pacjentów z afakią, pseudofakią i przerwana tylną torebką soczewki, lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku plamki), torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej, suchość oczu, nieprawidłowo skierowane rzęsy, czasami prowadzące do podrażnienia oka, torbiel tęczówki
- Zaburzenia serca: pogorszenie dławicy piersiowej u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą, ból w klatce piersiowej
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: astma, zaostrzenie astmy, duszność, ból w klatce piersiowej
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ciemnienie skóry powiek
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, ból mięśni.

Tymolol:

- Zaburzenia oka: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka obejmujące zapalenie powiek, zapalenie rogówki, zmniejszenie czucia rogówki, suchość oczu, zaburzenia widzenia obejmujące zmiany refrakcji (uwarunkowane w niektórych przypadkach przerwaniem leczenia zwężającego źrenicę), podwójne widzenie, opadanie powiek, odwarstwienie naczyniówki (będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego)
- Zaburzenia ucha i błędnika: szumy uszne
- Zaburzenia serca: bradykardia, zaburzenia rytmu, blok serca, zastoinowa niewydolność serca, uczucie kołatania serca, zatrzymanie krążenia, obrzęki, chromanie przestankowe, ból w klatce piersiowej
- Zaburzenia naczyniowe: obniżenie ciśnienia tętniczego, objaw Raynauda, objaw chłodnych rąk i stóp, obrzęki
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), duszność, kaszel
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ból głowy, osłabienie, zmęczenie,

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub nasilenie objawów łuszczycy
- Zaburzenia psychiczne: depresja, bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci, obniżone libido
- Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, parestezje, niedokrwienie mózgu, udar mózgu, zaostrzenie przebiegu miastonii, omdlenia
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, biegunka, niestrawność, uczucie suchości w jamie ustnej,
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: choroba Peyroniego
- Zaburzenia układu immunologicznego: objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka skórna, układowy toczeń trzewny/rumieniowaty (SLE).

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Xalacom u ludzi.

Objawy uogólnionego przedawkowania tymololu to: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie akcji serca. Jeżeli objawy te wystąpią, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. W przeprowadzonych badaniach ustalono, że tymolol nie jest usuwany z organizmu podczas dializy.

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

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

- leczenie: płukanie żołądka, jeżeli konieczne,
- 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 wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, osłabienie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie,
- objawy te miały słabe lub umiarkowane nasilenie i ustępowały po odstawieniu leku, po upływie 4 godzin od zakończenia wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC wg WHO: S01E D51

(Leki oftalmologiczne – leki blokujące receptory β -adrenergiczne - tymolol, produkty złożone).

Mechanizm działania

Produkt Xalacom zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymolol. Obydwie substancje obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do działania którejkolwiek substancji stosowanej osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Główny mechanizm działania to zwiększanie przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, barierę krew-ciecz wodnista, jak również na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Długotrwałe leczenie latanopretem oczu u małych, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu angiografii fluorescencyjnej. Podczas krótkotrwałego

leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nioselektywnym β -adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β_1 oraz β_2 , nie mającym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani nieswoistego działania błonowego. Nie działa bezpośrednio hamująco na czynność mięśnia sercowego. 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. 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.

Działania farmakodynamiczne w obserwacji klinicznej.

W badaniach ustalających dawkę, produkt Xalacom spowodował istotnie większe obniżenie średniego dziennego IOP w porównaniu do monoterapii tymololem lub latanoprostem podawanymi raz na dobę. W dwóch trwających sześć miesięcy dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, działanie produktu Xalacom obniżające IOP porównano z monoterapią latanoprostem lub tymololem u pacjentów z IOP o wartości przynajmniej 25 mmHg lub większej. Po początkowym, 2 do 4 tygodniowym okresie leczenia tymololem (średnie obniżenie IOP o 5 mmHg od włączenia do badania), zanotowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP odpowiednio o 3,1 mm Hg po 6 miesięcznym leczeniu produktem Xalacom, 2,0 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu latanoprostem i 0,6 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu tymololem podawanym dwa razy na dobę.

Działanie produktu Xalacom rozpoczyna się po godzinie od podania i osiąga maksymalne nasilenie w ciągu od sześciu do ośmiu godzin. Po wielokrotnym powtarzaniu schematu leczenia osiągnano odpowiednie obniżenie IOP po 24 godzinach od podania leku.

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. Estrы kwasu latanoprostowego dobrze wchłaniają się poprzez rogówkę i są w całości hydrolizowane podczas przenikania przez nią. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej prawie 15 do 30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu do worka spojówkowego u małą dystrybucja latanoprostu odbywa się przede wszystkim w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Klirens osoczowy kwasu latanoprostowego wynosi 0,4 l/godz./kg/mc., natomiast współczynnik objętości dystrybucji jest niewielki i wynosi 0,16 l/kg, przyczyniając się do krótkiego okresu półtrwania leku w osoczu, wynoszącego 17 minut. Po miejscowym podaniu leku, 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 osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym zakropieniu leku. Część dawki przenika do krwioobiegu i maksymalne stężenie w osoczu o wartości 1 ng/ml osiągane jest po 10 do 20 minut, po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 μ g/dobę). Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest

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

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprostem 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 produktu Xalacom, 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 zewnętrznie produktem 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 małp podczas podawania kropli 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 µg/kg/dobę. Jednakże latanoprost powodował uszkodzenia zarodka i płodu polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i aborcji oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików w przypadku dawek dożylnych o wielkości 5 µg/kg/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

Benzalkoniowy chlorek
Disodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Kwas solny 10% (do ustalenia pH 6,0)
Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH 6,0)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania leku 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 Xalacom.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Okres przechowywania po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Chronić przed światłem.
Po pierwszym otwarciu butelkę można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, nie dłużej niż 4 tygodnie.
Butelkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (5 ml), kroplomierz, nakrętka, polietylenowa nasadka zabezpieczająca, w tekturowym pudełku.

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

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

Przed pierwszym użyciem leku należy usunąć nasadkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsagte Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10572

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

29.04.2004r./ 17.12.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.07.2011