

## הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

תאריך: 18/12/2011

שם תכשיר באנגלית: Xalacom Eye Drops

מספר רישום: 124.62.30356.00

שם בעל הרישום: פייזר פרמצבטיקה בע"מ

השינויים בעלון (שהוגשו ב- 9/10/2011 וטרם נענו) מסומנים על רקע צהוב

השינויים הנוכחיים מסומנים על רקע ירוק

### בעלון לרופא

פרטים על השינויים המבוקש/ים		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
<b>Contraindications</b>	... Sinus bradycardia, second or third degree atrioventricular block, overt cardiac failure, cardiogenic shock.	... Sinus bradycardia, sick sinus syndrome, sino-atrial block, second or third degree atrioventricular block not controlled with pace-maker, overt cardiac failure, cardiogenic shock.
<b>Special warnings and special precautions for use</b>	<p>Neither nevi nor freckles of the iris have been affected by treatment. No accumulation of pigment in the trabecular meshwork or elsewhere in the anterior chamber has been observed in clinical trials. Before treatment is instituted patients should be informed of the possibility of a change in eye color. Unilateral treatment can result in permanent heterochromia. There is no documented experience with latanoprost in inflammatory, neovascular, chronic angle closure or congenital glaucoma, in open angle glaucoma of pseudophakic patients and in pigmentary glaucoma. Therefore it is recommended that XALACOM ® should be used with caution in these conditions until more experience is obtained.</p> <p>Macular oedema, including cystoid macular oedema, has been reported during treatment with latanoprost. These reports have mainly occurred in aphakic patients, in pseudophakic patients with a torn posterior lens capsule, or in patients with known risk factors for macular oedema. XALCOM ® should be used with caution in these patients.</p>	<p>Neither nevi nor freckles of the iris have been affected by treatment. No accumulation of pigment in the trabecular meshwork or elsewhere in the anterior chamber has been observed in clinical trials. Before treatment is instituted patients should be informed of the possibility of a change in eye color. Unilateral treatment can result in permanent heterochromia. There is no documented experience with latanoprost in inflammatory, neovascular, chronic angle closure glaucoma, in open angle glaucoma of pseudophakic patients and in pigmentary glaucoma. Therefore it is recommended that XALACOM ® should be used with caution in these conditions until more experience is obtained.</p> <p>Latanoprost should be used with caution in patients with a history of herpetic keratitis, and should be avoided in cases of active herpes simplex keratitis and in patients with a history of recurrent herpetic keratitis specifically associated with prostaglandin analogues.</p> <p>Macular oedema, including cystoid macular oedema, has been reported during treatment with latanoprost. These reports have mainly occurred in aphakic patients, in pseudophakic patients with a torn posterior lens capsule, or in patients with known risk factors for macular oedema. XALCOM ® should be used with caution in these patients.</p>

<p>The potential exists for additive effects resulting in systemic hypotension and/or marketed bradycardia when timolol maleate is administered with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcium channel blockers</li> <li>• Catecholamine-depleting drugs or beta-adrenergic blocking agents</li> <li>• Antiarrhythmics (including Amiodarone)</li> <li>• Digitalis glycosides</li> <li>• guanethidine</li> </ul>	<p>The potential exists for additive effects resulting in systemic hypotension and/or marketed bradycardia when timolol maleate is administered with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcium channel blockers</li> <li>• Catecholamine-depleting drugs or beta-adrenergic blocking agents</li> <li>• Antiarrhythmics</li> <li>• Digitalis glycosides</li> </ul>	<p><b>Interactions with other medicinal products and other forms of interaction</b></p>
<p><u>Latanoprost</u>: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant woman. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see Pre-clinical safety data). The potential risk for humans is unknown.</p> <p><u>Timolol</u>: Well controlled epidemiological studies with systemic use of beta-blockers did not indicate malformative effects, but some pharmacological effects such as bradycardia have already been observed in foetuses or neonates. Consequently XALACOM ® should not be used during pregnancy (see Pre-clinical safety data).</p> <p>Latanoprost-timolol maleate should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>	<p><u>Latanoprost</u>: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant woman. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see Pre-clinical safety data). The potential risk for humans is unknown.</p> <p><u>Timolol</u>: Well controlled epidemiological studies with systemic use of beta-blockers did not indicate malformative effects, but some pharmacological effects such as bradycardia have already been observed in foetuses or neonates. Consequently XALACOM ® should not be used during pregnancy (see Pre-clinical safety data).</p>	<p><b>Pregnancy</b></p>
<p><u>Nervous System Disorders</u>: Dizziness</p> <p><u>Eye Disorders</u>: Corneal edema and erosions ;eyelash and vellus hair changes (increased length, thickness, pigmentation, and number); iritis/uveitis ; macular edema, including cystoid macular edema ; misdirected eyelashes sometimes resulting in eye irritation ; vision blurred, photophobia, periorbital and lid changes resulting in deepening of the eyelid sulcus. (See section <b>Special Warnings and Special Precautions for Use – Latanoprost</b>)</p> <p><u>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</u>: Asthma, asthma aggravation, acute asthma attacks, and dyspnea.</p> <p><u>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</u>: Darkening of the palpebral skin of the eyelids and localized skin reaction on the eyelids.</p>	<p><u>Nervous System Disorders</u>: Dizziness</p> <p><u>Eye Disorders</u>: Corneal edema and erosions ;eyelash and vellus hair changes (increased length, thickness, pigmentation, and number); iritis/uveitis ; macular edema, including cystoid macular edema ; misdirected eyelashes sometimes resulting in eye irritation ; vision blurred, (See section <b>Special Warnings and Special Precautions for Use – Latanoprost</b>)</p> <p><u>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</u>: Asthma, asthma aggravation, acute asthma attacks, and dyspnea.</p> <p><u>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</u>: Darkening of the palpebral skin of the eyelids and localized skin reaction on the eyelids.</p> <p><u>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</u>: Muscle / joint pain.</p>	<p><b>Post marketing surveillance</b></p>

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Muscle / joint pain.

General Disorders and Administration Site Conditions: Non-specific chest pain.

Infections and Infestations: Not known: herpetic keratitis

Immune System Disorders: Signs and symptoms of systemic allergic reactions including anaphylaxis, angioedema, urticaria, pruritus and localized and generalized rash.

...Psychiatric disorders: Behavioral changes and psychic disturbances including confusion, hallucinations, anxiety, disorientation, nervousness and memory loss; decreased libido; insomnia; depression and nightmares.

Nervous System Disorders: Cerebral ischemia, cerebral vascular accident, dizziness, increase in signs and symptoms of myasthenia gravis, paresthesia, somnolence, headache and syncope.

Eye Disorders: Cystoid macular edema; decreased corneal sensitivity; signs and symptoms of ocular irritation (e.g. burning stinging, itching tearing, Redness), blepharitis, keratitis, vision blurred and dry eyes, corneal erosion; choroidal detachment following filtration surgery...

...Cardiac Disorders: Arrhythmia, bradycardia, atrioventricular block, congestive heart failure, cardiac arrest, cardiac failure....

...Gastrointestinal Disorders: Diarrhea, dry mouth, dysgeusia, dyspepsia, nausea, vomiting, abdominal pain and retroperitoneal fibrosis.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Alopecia, pseudopemphigoid, skin rash and psoriasiform rash or exacerbation of psoriasis.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Systemic lupus erythematosus and myalgia.

Reproductive System and Breast Disorders: Decreased libido, impotence, sexual dysfunction and Peyronie's disease...

General Disorders and Administration Site Conditions: Non-specific chest pain.

Immune System Disorders: Signs and symptoms of systemic allergic reactions including anaphylaxis, angioedema, urticaria and localized and generalized rash.

...Psychiatric disorders: Behavioral changes and psychic disturbances including confusion, hallucinations, anxiety, disorientation, nervousness and memory loss; decreased libido; insomnia and nightmares.

Nervous System Disorders: Cerebral ischemia, cerebral vascular accident, dizziness, increase in signs and symptoms of myasthenia gravis, paresthesia, somnolence and syncope.

Eye Disorders: Cystoid macular edema; signs and symptoms of ocular irritation, blepharitis, keratitis and dry eyes, choroidal detachment following filtration surgery...

...Cardiac Disorders: Arrhythmia, bradycardia, cardiac arrest, cardiac failure....

...Gastrointestinal Disorders: Diarrhea, dry mouth, dyspepsia, nausea and retroperitoneal fibrosis.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Alopecia, pseudopemphigoid and psoriasiform rash or exacerbation of psoriasis.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Systemic lupus erythematosus.

Reproductive System and Breast Disorders: Impotence and Peyronie's disease...

#### *Mechanism of action*

XALACOM ® consists of two components: latanoprost and timolol maleate. These two components decrease elevated intraocular pressure (IOP) by different mechanism of action and the combined effect results in additional IOP reduction compared to either compound administered alone. Latanoprost, a prostaglandin F2alpha analogue, is a selective prostanoid FP receptor agonist that reduces the IOP by increasing the outflow of aqueous humour. The main mechanism of action is increased uveoscleral outflow. Additionally, some increase in outflow facility (decrease in trabecular outflow resistance) has been reported in man. Latanoprost has no significant effect on the production of aqueous humour, the blood-aqueous barrier or the intraocular blood circulation. Chronic treatment with latanoprost in monkey eyes, which had undergone extracapsular lens extraction did not affect the retinal blood vessels as determined by fluorescein angiography. Latanoprost has not induced fluorescein leakage in the posterior segment of pseudophakic human eyes during short term treatment. Latanoprost in clinical doses has not been found to have any significant pharmacological effects on the cardiovascular or respiratory system.

Timolol is a beta-1 and beta-2 (non selective) adrenergic receptor blocking agent that has no significant intrinsic sympathomimetic, direct myocardial depressant or membrane-stabilising activity.

Beta-adrenergic receptor blockade reduces cardiac output in both healthy subjects and patients with heart disease. In patients with severe impairment of myocardial function, beta-adrenergic receptor blockade may inhibit the stimulatory effect of the sympathetic nervous system necessary to maintain adequate cardiac function. Beta-adrenergic receptor blockade in the bronchi and bronchioles results in increased airway resistance from unopposed parasympathetic activity. Such an effect in patients with asthma or other bronchospastic conditions is potentially dangerous (See section **Contraindications** and section **Special**

#### *Mechanism of action*

XALACOM ® consists of two components: latanoprost and timolol maleate. These two components decrease elevated intraocular pressure (IOP) by different mechanism of action and the combined effect results in additional IOP reduction compared to either compound administered alone. Latanoprost, a prostaglandin F2alpha analogue, is a selective prostanoid FP receptor agonist that reduces the IOP by increasing the outflow of aqueous humour. The main mechanism of action is increased uveoscleral outflow. Additionally, some increase in outflow facility (decrease in trabecular outflow resistance) has been reported in man. Latanoprost has no significant effect on the production of aqueous humour, the blood-aqueous barrier or the intraocular blood circulation. Chronic treatment with latanoprost in monkey eyes, which had undergone extracapsular lens extraction did not affect the retinal blood vessels as determined by fluorescein angiography. Latanoprost has not induced fluorescein leakage in the posterior segment of pseudophakic human eyes during short term treatment. Timolol is a beta-1 and beta-2 (non selective) adrenergic receptor blocking agent that has no significant intrinsic sympathomimetic, direct myocardial depressant or membrane-stabilising activity. Beta-adrenergic receptor

#### **Pharmacodynamic properties**

<p><b>Warnings and Special Precautions for Use – Timolol Maleate).</b></p> <p>Timolol maleate ophthalmic solution, when applied topically on the eye, has the action of reducing elevated as well as normal intraocular pressure, whether or not accompanied by glaucoma. Elevated intraocular pressure is a major risk factor in the pathogenesis of glaucomatous visual field loss. The higher the level of intraocular pressure, the greater the likelihood of glaucomatous visual field loss and optic nerve damage.</p>		

.....

**בעלו לצרכן**

פרטים על השינויים המבוקשים		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
מתי אין להשתמש בתכשיר	<p>אין להשתמש אם ידועה לך רגישות לאחד ממרכיבי התרופה.</p> <p>אין להשתמש בתרופה זו כשחל שינוי בצבע התמיסה או כשהיא הופכת לעכורה.</p> <p>אין להשתמש במקרה של דלקת בקרנית בגין הרפס סימפלקס פעיל או בחולים עם היסטוריה של דלקות קרנית הנובעות מהרפס.</p>	<p>אין להשתמש אם ידועה לך רגישות לאחד ממרכיבי התרופה.</p> <p>אין להשתמש בתרופה זו כשחל שינוי בצבע התמיסה או כשהיא הופכת לעכורה.</p> <p>אין להשתמש במקרה של דלקת בקרנית בגין הרפס סימפלקס פעיל או בחולים עם היסטוריה של דלקות קרנית הנובעות מהרפס.</p>
אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול	<p>...אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מסכרת או היפוגליקמיה.</p> <p>...אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מדלקת בקרנית בגין הרפס.</p>	<p>...אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מסכרת או היפוגליקמיה.</p> <p>...אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מדלקת בקרנית בגין הרפס.</p>
תגובות בין תרופתיות	<p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: תרופות נגד אסטמה, תרופות להורדת לחץ דם וללב (כגון גואניטידין), תרופות נגד סכרת....</p>	<p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: תרופות נגד אסטמה, תרופות להורדת לחץ דם וללב, תרופות נגד סכרת....</p>

<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי, כגון: שינוי בפיגמנטציה של הקשתית (שיכול להתפתח לאחר מספר חודשים או אפילו שנים), הבדלי צבע בין העיניים, טשטוש ראייה, הפרעות בשדה ראייה, הפרעות במיקוד הראייה, אודם בעין, צריבה וגירוי בעין (כגון: <b>צריבה</b>, גרד, עקצוץ, <b>אדמומיות</b>, הרגשת "גוף זר" בעין), יובש בעין, דמיעת יתר, דלקת בעפעף, קטרקט, דלקת בלחמית, דלקת או הפרעות אחרות בקרנית, דלקת בקרנית (<b>כגון בגין הרפס</b>), רגישות לאור (פוטופוביה), שינויים בריסים(כגון: כיוון, אורך, עובי, צבע או מספר), דלקת בקשתית, ראייה כפולה, התכוונויות עור העפעף או <b>שינויים בגורמים להעמקת חריץ העפעף</b>, ארוזיה חולפת.</p>	<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי, כגון: שינוי בפיגמנטציה של הקשתית (שיכול להתפתח לאחר מספר חודשים או אפילו שנים), הבדלי צבע בין העיניים, טשטוש ראייה, הפרעות בשדה ראייה, הפרעות במיקוד הראייה, אודם בעין, צריבה וגירוי בעין (כגון: גרד, עקצוץ, הרגשת "גוף זר" בעין), יובש בעין, דמיעת יתר, דלקת בעפעף, קטרקט, דלקת בלחמית, דלקת או הפרעות אחרות בקרנית, דלקת בקרנית, רגישות לאור (פוטופוביה), שינויים בריסים(כגון: כיוון, אורך, עובי, צבע או מספר), דלקת בקשתית, ראייה כפולה, התכוונויות עור העפעף, ארוזיה חולפת.</p>	<p><b>תופעות לוואי</b></p>
<p>...כאב בחזה, בצקת, בצקת בעפעף או בעין, הפרעה בקצב הלב, דפיקות לב, <b>חסם עלייתי חדר</b> (<b>תסמונת אדמס-סטוקס</b>), <b>אי ספיקת לב</b>, הפרעות בראייה, אנורקסיה, בלבול, הזיות, חרדה, עצבנות, איבוד זיכרון, ירידה בחשק המיני, אין אונות, נדודי שינה, סיוטים, תחושת נימול, צלולים באוזן, צליעה, תחושת קור בגפיים, לחץ דם נמוך, דימומי אף, חולשה, צניחת העפעף, קשיי נשימה, שיעול, גודש באף, שלשול, יובש בפה, קשיי עיכול (כגון: צרבת), בחילה, <b>ירידה ועיוות בחוש הטעם (dysgeusia)</b>, <b>הקאות, כאבי בטן</b>, עייפות, סחרחורת, התעלפות, נשירת שיער, החמרה בפסוריאזיס, צמיחת שיער מוגברת, רגישות יתר בעור כגון פריחה, או תופעות אחרות בעור (נדיר): הפסק/י הטיפול ופנה/י לרופא....</p>	<p>...כאב בחזה, בצקת, בצקת בעפעף או בעין, הפרעה בקצב הלב, דפיקות לב, הפרעות בראייה, אנורקסיה, בלבול, הזיות, חרדה, עצבנות, איבוד זיכרון, ירידה בחשק המיני, אין אונות, נדודי שינה, סיוטים, תחושת נימול, צלולים באוזן, צליעה, תחושת קור בגפיים, לחץ דם נמוך, דימומי אף, חולשה, צניחת העפעף, קשיי נשימה, שיעול, גודש באף, שלשול, יובש בפה, קשיי עיכול (כגון: צרבת), בחילה, עייפות, סחרחורת, התעלפות, נשירת שיער, החמרה בפסוריאזיס, צמיחת שיער מוגברת, רגישות יתר בעור כגון פריחה, או תופעות אחרות בעור (נדיר): הפסק/י הטיפול ופנה/י לרופא....</p>	<p><b>תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת</b></p>

העלון, שבו מסומנים השינויים **המבוקשים על רקע צהוב/רקע ירוק** הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך: 18/12/2011

נשלח עלון לצרכן לאישורכם.

אסמכתא לבקשה: Clinical overviews

השינוי הנ"ל אושר על ידי: השינוי הוגש במקביל ברשויות הבריאות בעולם

אני, הרוקח הממונה של חברת פייזר פרמצבטיקה בע"מ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים בעלון.