

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xalcom 50 mikrog/ml + 5 mg/ml, silmätipat, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mikrog latanoprostia ja 6,8 mg timololimaleaattia, joka vastaa 5 mg timololia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Bentsalkoniumkloridi 0,2 mg/ml.

Dinatriumfosfaatti (E339ii).

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339i), sisältäen yhteensä 6,3 mg/ml fosfaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xalcom on tarkoitettu silmänpaineen alentamiseen aikuisilla (mukaan lukien iäkkäillä) potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio ja joilla paikallishoito beetasalpaajilla tai prostaglandiini-analogeilla ei tuota riittävää vastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suositushoito on yksi silmätipa sairaaseen silmään kerran vuorokaudessa.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa jatketaan seuraavalla annoksella normaaliin tapaan. Enimmäisannos on yksi tippa sairaaseen silmään vuorokaudessa, eikä sitä saa ylittää.

Pediatriset potilaat

Xalcomin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.4).

Jos potilasta hoidetaan useammalla kuin yhdellä paikallisesti käytettävällä silmälääkkeellä, niiden annon väliin on jätettävä vähintään viiden minuutin tauko.

Lääkeaineen systeemistä imeytymistä voidaan vähentää painamalla silmän sisänurkkaa kyynelkanavan tukkimiseksi tai sulkemalla silmäluomet 2 minuutin ajaksi. Näin voidaan mahdollisesti vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista tehoa.

4.3 Vasta-aiheet

Xalcomia ei saa antaa potilaille, joilla on

- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai anamneesissa keuhkoastma, vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus
- sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, sinus-eteiskatkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, jota ei ole hoidettu tahdistimella, oireileva sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki
- yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Muiden paikallisesti käytettävien silmälääkkeiden tavoin myös Xalcom imeytyy systeemisesti. Koska se sisältää beeta-adrenergista ainetta, timololia, se voi aiheuttaa samantyyppisiä verenkiertoelimiin, keuhkoihin ja muualle elimistöön kohdistuvia haittareaktioita kuin systeemiset beetasalpaajatkin. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmään tapahtuvan paikallisen annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Sydän

Beetasalpaajahoidon antamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angina ja sydämen vajaatoiminta) ja hypotensio on arvioitava kriittisesti ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia, on seurattava siltä varalta, että heillä ilmenee merkkejä sairauksien pahenemisesta tai haittavaikutuksista.

Beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan ja siksi beetasalpaajia saa antaa vain varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Sydämeen kohdistuvia reaktioita ja joskus harvoin sydämen vajaatoimintaan liittyneitä kuolemia on raportoitu timololin annostelun jälkeen.

Verisuonisto

Vakavaa perifeeristä verenkiertohäiriötä/-sairautta (Raynaud'n taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vakavat muodot) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Hengityselimet

Hengityselimiin kohdistuvia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmin aiheuttama kuolema astmapotilailla, on ilmoitettu joidenkin beetasalpaajasilmävalmisteiden annostelun jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava Xalcomin käytössä lievää/keskivaikeaa keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille ja käyttö on sallittua vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia tulee annostella varoen spontaaniin hypoglykemiaan taipuvaisille potilaille ja potilaille, joilla on labiili diabetes, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

Beetasalpaajat voivat peittää myös hypertyreoosin merkit.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annosteltavat beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivuutta. Sarveiskalvon sairauksista kärsivien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, kun timololia annetaan potilaille, jotka jo saavat systeemistä beetasalpaajahoidoa. Näiden potilaiden

vastetta on seurattava tarkasti. Kahden paikallisesti käytettävän beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon aikana potilas, jolla on anamneesissa atopia tai vaikea anafylaktinen reaktio erilaisille allergeeneille, voi reagoida voimakkaammin altistuessaan toistuvasti näille allergeeneille eikä ehkä vastaa anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettäviin tavanomaisiin adrenaliiniannoksiin.

Suonikalvon irtauma

Silmän suonikalvon irtoamisia on raportoitu, kun potilaalle on annettu filtraatiotoimenpiteiden jälkeen kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololia, asetatsolamidia).

Kirurginen anestesia

Silmään annosteltavat beetasalpaajavalmisteet saattavat estää systeemisten beeta-agonistien, kuten adrenaliinin, vaikutusta. Nukutuslääkärille on kerrottava, jos potilaalle annetaan timololia.

Samanaikainen hoito

Timololilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Muut prostaglandiiniainalogit

Kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiiniainalogin tai prostaglandiinijohdoksen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Värikalvon pigmentaation muutokset

Latanoprosti voi muuttaa hoidettavan silmän väriä vähitellen lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Samoin kuin latanoprosti-silmätipoilla, värikalvon pigmentaatio lisääntyi myös 16–20 prosentilla kaikista Xalcomilla enintään vuoden ajan hoidetuista potilaista (valokuvien perusteella). Tämä vaikutus ilmeni lähinnä sellaisilla potilailla, joilla värikalvo oli monivärinen, eli vihreä-ruskea, keltainen-ruskea tai sininen/harmaa-ruskea. Vaikutus johtuu melaniinisäällön suurenemisestä värikalvon strooman melanosyyteissä. Tyypillisessä tapauksessa mustuaista ympäröivä ruskea pigmentaatio leviää samankeskisesti hoidettavan silmän reunaosia kohti; koko värikalvo tai osia siitä voi muuttua ruskeammaksi. Sen sijaan potilailla, joilla on tasaisen siniset, harmaat, vihreät tai ruskeat silmät, muutoksia todettiin vain harvoin kliinisissä tutkimuksissa, joissa latanoprostihoitoa annettiin kaksi vuotta.

Värikalvon väri muuttuu hitaasti ja saattaa olla havaittavissa vasta useiden kuukausien tai vuosien kuluttua. Väriin muuttumiseen ei ole liittynyt mitään oireita tai patologisia muutoksia.

Värikalvon ruskean pigmentin ei ole havaittu lisääntyvän enää hoidon lopettamisen jälkeen. Siihen mennessä syntyneet värimuutokset voivat kuitenkin olla pysyviä.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon pigmenttikasvaimiin eikä pilkkuihin.

Pigmentin kertymistä trabekkelikudokseen tai muualle silmän etukammioon ei ole havaittu. Potilas on kuitenkin tutkittava säännöllisesti, ja kliinisestä tilanteesta riippuen hoito voidaan lopettaa, jos värikalvon pigmentaatio lisääntyy.

Potilaalle on kerrottava ennen hoidon aloittamista, että hoidettavan silmän väri voi muuttua. Jos vain toista silmää hoidetaan, silmät voivat jäädä pysyvästi erivärisiksi.

Silmäluomien ja silmäripsien muutokset

Latanoprostin käyttöön on raportoitu liittyneen silmäluomien ihon tummentumista, joka saattaa olla korjautuvaa.

Latanoprosti saattaa vähitellen muuttaa hoidettavan silmän silmäripsiä ja ohuita ihokarvoja (vellus). Muutoksia ovat mm. pidentyminen, paksuneminen, lisääntynyt pigmentaatio ja ripsien tai karvojen

tuuhentaminen sekä silmäripsien kasvu väärään suuntaan. Silmäripsien muutokset korjautuvat hoidon lopettamisen jälkeen.

Glaukooma

Latanoprostista ei ole dokumentoitua kokemusta tulehduksellisessa, neovaskulaarisessa tai kroonisessa ahdaskulmaglaukoomassa, glaukoomassa, avokulmaglaukoomassa tekomykiöpotilailla eikä pigmenttiglaukoomassa. Latanoprosti vaikuttaa mustuaiseen vain vähän tai ei lainkaan, mutta dokumentoitua kokemusta sen käytöstä ahdaskulmaglaukooman akuuteissa kohtauksissa ei ole. Siksi varovaisuutta suositellaan Xalcomin käytössä näissä tiloissa, kunnes lisäkokemusta saadaan.

Herpeskeratiitti

Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on ollut herpeskeratiitti. Käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on aktiivinen *herpes simplex* -viruksen aiheuttama keratiitti sekä potilaille, joilla on ollut erityisesti prostaglandiini-analogeihin liittyvä uusiutuva herpeskeratiitti.

Makulan edeema

Makulan edeemaa, mukaan lukien makulan kystistä edeemaa, on ilmoitettu latanoprostihoidon aikana. Ilmoitukset ovat koskeneet lähinnä potilaita, joilla ei ole mykiötä; joilla on tekomykiö ja repeytynyt mykiön takakapseli, ja potilaita, joilla on makulan edeeman tunnettuja riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava Xalcomin käytössä näillä potilailla.

Säilytysaine

Xalcom sisältää bentsalkoniumkloridia, joka on silmälääkevalmisteissa yleisesti käytetty säilytysaine. Bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttavan pisteistä ja/tai toksista haavaista keratopatiaa ja saattaa aiheuttaa myös silmä-ärsytystä. Silmien tilaa on seurattava tarkoin käytettäessä tippoja usein tai pitkään, jos potilaalla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut.

Piilolinssit

Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja värjätä ne. Piilolinssit on poistettava silmistä ennen Xalcomin annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Xalcomilla ei ole tehty erillisiä lääketyhteisvaikutustutkimuksia.

Paradoksisista silmänpaineen nousua on ilmoitettu, kun silmään on annosteltu samanaikaisesti kahta prostaglandiini-analogia. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, sen analogin tai johdoksen käyttöä ei suositella.

Hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan johtavat additiiviset vaikutukset ovat mahdollisia, kun beetasalpaajasilmätippaluosta annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa.

Voimistunutta systeemistä beeta-reseptorien salpausta (esim. sydämen sykkeen hidastuminen, depressio) on raportoitu käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6:n estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa.

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, jos Xalcomia annetaan potilaalle, joka jo saa suun kautta annettavaa beetasalpaajaa. Kahden tai useamman paikallisesti käytettävän beetasalpaajan käyttöä ei suositella.

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu mydriaasia, kun beetasalpaajasilmätippoja on annettu samanaikaisesti adrenaliinin (epinefriini) kanssa.

Samanaikainen beetasalpaajien käyttö voi voimistaa klonidiinihoidon äkillisestä lopettamisesta aiheutuvaa hypertensiivistä reaktiota.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Ne voivat myös peittää hypoglykemian merkit ja oireet (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Latanoprosti

Ei ole olemassa riittäviä tietoja latanoprostin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Timololi

Ei ole olemassa riittäviä tietoja timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei se ole selvästi tarpeen. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. Tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu riski kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia on annosteltu suun kautta. Lisäksi beetaresptorien salpauksen oireita ja merkkejä (esim. bradykardia, hypotensio, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Xalcomia annetaan synnytykseen asti, vastasyntynyttä on seurattava tarkoin ensimmäisten elinpäivien ajan.

Tämän vuoksi Xalcomia ei pidä käyttää raskausaikana (ks. kohta 5.3).

Imetys

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Kun timololisilmätippoja käytetään terapeuttisilla annoksilla, on kuitenkin epätodennäköistä, että rintamaitoon kulkeutuisi sellaisia määriä timololia, jotka aiheuttaisivat kliinisiä beetasalpauksen oireita lapsella. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat erittyä rintamaitoon. Siksi Xalcomia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei latanoprostin eikä timololin ole todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xalcomilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Muiden silmlääkkeiden tavoin silmätipat voivat aiheuttaa ohimenevää näön hämärtymistä. Potilaan pitää odottaa tämän oireen häviämistä, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa latanoprostin haittavaikutuksista liittyy silmiin. Xalcomin päätutkimusten jatkovaiheessa saatujen tulosten mukaan 16–20 %:lla potilaista ilmeni värikalvon pigmentaation lisääntymistä, joka voi olla pysyvää. Latanoprostin avoimessa 5 vuoden turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmentaatio lisääntyi 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Muut silmään kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät annostelun yhteydessä. Timololin vakavimmat haittavaikutukset ovat luonteeltaan systeemisiä, kuten bradykardia, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bronkospasmi ja allergiset reaktiot.

Kuten muutkin paikallisesti käytettävät silmlääkkeet, timololi imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Tämä voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin käytettäessä systeemisiä beetasalpaajia. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmään annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Tunnettuihin haittavaikutuksiin kuuluvat silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä havaitut luokkavaikutukset.

Xalcomin kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet hoitoon liittyneet haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä.

Haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheyksittäin seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko 1. Xalcom-tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Hermosto			Päänsärky
Silmät	Värikalvon pigmentaation lisääntyminen	Silmäkipu, silmä-ärsytys (mukaan lukien pistely, polttelu, kutina, roskan tunne)	Sarveiskalvon häiriöt, sidekalvotulehdus, luomitulehdus, silmän verekyys, näkökyvyn hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen erity
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma, kutina

Lisäksi Xalcomin sisältämien yksittäisten aineosien käytön yhteydessä on ilmoitettu muita haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa, spontaaneissa haittavaikutusilmoituksissa tai saatavilla olevassa kirjallisuudessa.

Latanoprostin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Haittavaikutustaulukko 2. Latanoprosti

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Herpeskeratiitti
Hermosto	Heitehuimaus
Silmät	Silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (velluksen) muutokset (piteneminen, paksuneminen, lisääntynyt pigmentaatio ja silmäripsien tuuheneminen), pistemäinen sarveiskalvotulehdus, periorbitaalinen edeema, värikalvotulehdus, suonikalvoston tulehdus, makulan edeema, mukaan lukien rakkulainen makulaturvotus, silmien kuivuminen, keratiitti, sarveiskalvon edeema, sarveiskalvon eroosiot, trikiaasi, värikalvon kysta, valonarkuutta, periorbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen, silmäluomen edeema, silmäluomien paikallinen ihoreaktio, silmän sidekalvon pseudopemfigoidi ⁺ , silmäluomen ihon tummeneminen
Sydän	Angina pectoris, epästabili angina pectoris, sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Astma, astman paheneminen, hengenahdistus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu, nivelkipu

Haittavaikutustaulukko 2. Latanoprosti

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu

⁺ Saattaa liittyä säilytysaineeseen, bentsalkoniumkloridiin

Timololin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Haittavaikutustaulukko 3. Timololimalaatti (silmään annettuna)

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Systeemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaktinen reaktio, angioedeema, nokkosihottuma, paikallistunut tai yleistynyt ihottuma, kutina
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Muistinmenetykset, unettomuus, masennus, painajaiset
Hermosto	Aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, heitehuimaus, myasthenia graviksen merkkien ja oireiden lisääntyminen, tuntoharhat, päänsärky, pyörtäminen
Silmät	Suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4), sarveiskalvon eroosio, keratiitti, kaksoiskuvat, sarveiskalvon herkkyyden väheneminen, silmä-ärsytyksen merkit ja oireet (esim. polttelu, pistely, kutina, kyynelähtäminen ja punoitus), silmien kuivuminen, ptoosi, luomitulehdus, näön sumentuminen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvien soiminen
Sydän	Sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, rintakipu, rytmihäiriöt, bradykardia, turvotus, sydämentykytys
Verisuonisto	Kylmät kädet ja jalat, hypotensio, Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkospasmi (enimmäkseen potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus), yskä, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, suun kuivuminen, makuhäiriö, dyspepsia, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma, psoriaasia muistuttava ihottuma, psoriaasin paheneminen, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Seksuaalinen toimintahäiriö, sukupuolivietin heikkeneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, väsymys

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilailla, joilla on merkittäviä sarveiskalvovaurioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tietoja Xalcomin yliannostuksesta ihmisellä ei ole saatavana.

Oireet

Systemisen timololin yliannostusoireet ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja sydämenpysähdys.

Latanoprostin yliannostuksella ei tiedetä olevan muita silmään tai koko elimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia kuin silmien ärsytys ja sidekalvon verekkyyys.

Hoito

Jos esiintyy yliannostuksen oireita, potilaalle on annettava oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.

Jos lääke on nautittu vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä:

Tutkimusten mukaan timololi ei ole helposti dialysoitavissa. Mahahuhtelu tarvittaessa. Latanoprosti metaboloituu laajalti alkureitin metaboliassa maksassa. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille infusoiitiin laskimoon 3 mikrog/kg latanoprostia, oireita ei ilmennyt. Sen sijaan annos 5,5–10 mikrog/kg aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Nämä tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät ilman hoitoa 4 tunnin kuluessa infuusion päättymisestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: timololia sisältävät yhdistelmävalmisteet,
ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Xalcom muodostuu kahdesta aineesta: latanoprostista ja timololimaleaatista. Ne alentavat kohonnutta silmänpainetta eri vaikutusmekanismien kautta, ja niiden yhteisvaikutus alentaa silmänpainetta enemmän kuin jos ne annetaan yksinään.

Latanoprosti, F₂-prostaglandiiniainalogi, on selektiivinen FP-prostanoidireseptori-agonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta. Sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on siis uveoskleraalisesta ulosvirtauksen lisääminen. Ihmisellä on raportoitu myös jonkinasteista ulosvirtauksen helpottumista (trabekulaarisen ulosvirtauksen vastuksen vähenemistä). Latanoprosti ei vaikuta merkittävästi kammionesteen tuotantoon, veri-kammioneste-esteeseen eikä silmänsisäiseen verenkiertoon. Pitkäaikainen latanoprostihoito apinoiden silmissä, joihin oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei vaikuttanut verkkokalvon verisuoniin fluoreseiniangiografialla määritettynä. Lyhytkestoinen latanoprostihoito ei ole aiheuttanut fluoreseiniuvotoa takakammioon tekomykiöpotilailla.

Timololi on beeta-1- ja beeta-2-adrenergisiä reseptoreita (ei-selektiivisesti) salpaava lääkeaine. Sillä ei ole merkittävää sisäsyntyistä sympatomimeettistä, sydänlihasta suoraan suppressoivaa tai membraania

stabiloivaa aktiiviteettia. Se alentaa silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostumista sädekehän epiteelissä. Sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole saatu täysin selville, mutta todennäköisesti se estää syklistä AMP-synteesiä, jota endogeeninen beeta-adrenerginen stimulaatio lisää. Timololin ei ole todettu vaikuttavan merkittävästi veri-kammioneste-esteen läpäisevyyteen plasman proteiineille. Kaniineille annettu pitkäaikainen timololihoito ei vaikuttanut silmän alueelliseen verenvirtaukseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliininen teho ja turvallisuus

Annostitraustutkimuksissa Xalcom alensi keskimääräistä päivittäistä silmänpainetta merkittävästi enemmän kuin kerran vuorokaudessa monoterapioina annetut latanoprosti ja timololi. Kahdessa hyvin kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, jotka kestivät kuusi kuukautta, verrattiin Xalcomin silmänpainetta alentavaa vaikutusta latanoprostin ja timololin monoterapioihin potilailla, joiden silmänpaine oli vähintään 25 mmHg. Run-in-jakso timololilla kesti 2–4 viikkoa (silmänpaine aleni keskimäärin 5 mmHg tutkimukseen ottohetkestä). Sen jälkeen 6 kuukauden ajan annettu hoito alensi keskimääräistä päivittäistä silmänpainetta entisestään seuraavasti: Xalcom 3,1 mmHg, latanoprosti 2,0 mmHg ja timololi 0,6 mmHg (kahdesti vuorokaudessa). Xalcomin silmänpainetta alentava vaikutus säilyi näiden tutkimusten jälkeen tehdyssä 6 kuukauden avoimessa jatkotutkimuksessa.

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että ilta-annostelu saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannostelu. Jommankumman annosteluajankohdan suosittelemisessa on kuitenkin otettava riittävästi huomioon potilaan elämäntapa ja todennäköinen hoitomyöntyvyys.

Jos yhdistelmä lääkevalmisteen teho ei ole riittävä, on hyvä muistaa, että tutkimukset viittaavat siihen, että hoito erikseen annettavilla timololilla (2 x vrk) ja latanoprostilla (1 x vrk) voi silti olla tehokas.

Xalcomin vaikutus alkaa tunnin kuluessa, ja sen enimmäisvaikutus saavutetaan 6–8 tunnin kuluessa. Toistuvassa annossa silmänpainetta riittävästi alentavan vaikutuksen on osoitettu säilyvän enintään 24 tunnin ajan annostelusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Latanoprosti

Imeytyminen

Latanoprosti on isopropyylesterin aihiolääke, joka on itsessään inaktiivinen, mutta muuttuu biologisesti aktiiviseksi, kun esteraasit hydrolysoivat sen sarveiskalvossa latanoprostihapoksi. Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi, ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisystä.

Jakautuminen

Ihmisellä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että latanoprosti-monoterapiassa enimmäispitoisuus kammionesteessä on noin 15–30 ng/ml ja se saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikallisesta annostelusta. Apinoiden silmiin paikallisesti annosteltu latanoprosti jakautuu ensisijaisesti etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin.

Latanoprostihapon plasmapuhdistuma on 0,40 l/h/kg ja sen jakaantumistilavuus on pieni (0,16 l/kg) minkä vuoksi puoliintumisaika plasmassa on lyhyt (17 minuuttia). Silmään paikallisesti annostellun latanoprostihapon systeeminen biologinen hyötyosuus on 45 %. Se sitoutuu plasman proteiineihin 87-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Latanoprostihappo ei metaboloitu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä vaan pääasiassa maksassa. Sen päämetaboliitit ovat 1,2-dinori ja 1,2,3,4-tetranori. Eläintutkimusten mukaan niillä ei ole biologista aktiiviteettia lainkaan tai vain vähän. Ne erittyvät ensisijaisesti virtsaan.

Timololi

Imeytyminen ja jakautuminen

Timololin enimmäispitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin yhdessä tunnissa silmätippojen paikallisen annostelun jälkeen. Osa annoksesta imeytyy systeemisesti, ja enimmäispitoisuus plasmassa (1 ng/ml) saavutetaan 10–20 minuutin kuluttua siitä, kun kumpaankin silmään on annosteltu yksi tippa kerran vuorokaudessa (300 mikrog/vrk).

Biotransformaatio

Timololin puoliintumisaika plasmassa on noin 6 tuntia. Timololi metaboloituu laajalti maksassa.

Eliminaatio

Sen metaboliitit ja pieni määrä muuttumatonta timololia erittyvät virtsaan.

Xalcom

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Latanoprostin ja timololin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tosin latanoprostihapon pitoisuus kammionesteessä noin kaksinkertaistui 1–4 tunnin kuluttua Xalcomin annosta monoterapiaan verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Xalcomin yksittäisten aineosien silmään ja koko elimistöön liittyvät turvallisuusprofiilit on selvitetty tarkoin. Silmään tai koko elimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu kaniineilla, joille annettiin paikallisesti latanoprostin ja timololin kiinteää yhdistelmää tai samanaikaisesti erillisiä latanoprosti- ja timololisilmätippaliuoksia. Farmakologisissa turvallisuus-, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa millään aineosalla ei osoitettu erityisriskejä ihmiselle. Latanoprosti ei vaikuttanut sarveiskalvon haavan paranemiseen kaniinilla. Sen sijaan timololi esti sitä kaniinin ja apinan silmässä silloin, kun sitä annettiin useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Latanoprostilla ei ole osoitettu vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen eikä teratogeenista riskiä rotille ja kaniineille. Kun rotille annettiin latanoprostia enintään 250 mikrog/kg/vrk laskimoon, alkiotoksisuutta ei todettu. Kun kaniineille annettiin latanoprostia vähintään 5 mikrog/kg/vrk (noin 100-kertainen annos kliiniseen annokseen verrattuna), se aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, joka ilmeni tyypillisesti myöhäisessä vaiheessa tapahtuvan resorption ja keskenmenojen lisääntymisenä ja sikiöpainon alenemisena. Timololilla ei todettu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen eikä teratogeenisuutta hiirillä, rotilla ja kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Bentsalkoniumkloridi

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339i)

Dinatriumfosfaatti (E339ii)

Kloorivetyhappoliuos (pH:n säätämiseksi 6,0:aan)

Natriumhydroksidiliuos (pH:n säätämiseksi 6,0:aan)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu sakkautumista, kun tiomersaalia sisältäviä silmätippoja sekoitetaan Xalatanin kanssa. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Xalcomin kanssa, eri silmätippojen annostelun väliin on jätettävä vähintään 5 minuuttia.

6.3 Kestoaika

Ennen ensimmäistä avaamista: 2 vuotta.

Pullon avaamisen jälkeen: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Ennen ensimmäistä avaamista: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C.

Käytä 4 viikon kuluessa (ks. kohta 6.3).

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyeteeninen tippapullo (5 ml), jossa on kierrekorkki ja polyeteeninen sinettirengas. Yhdessä pullossa on 2,5 ml silmätippaluosta.

Pakkauskoot: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Poista pullon sinetti ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16419

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. elokuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. joulukuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.7.2018