

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

Xalcom-valmisteen 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

Xalcom-valmistetta 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 silmlääkkeiden 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 Xalcom-valmisteen 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 hypertyreosin merkit.

Sarveiskalvon sairaudet

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

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpaajien 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 Xalcom-valmisteella 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 melaniinisäilön suurenemisesta 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 Xalcom-valmisteen 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 Xalcom-valmisteen 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 Xalcom-valmisteen annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Xalcom-valmisteella ei ole tehty erillisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia.

Paradoksista 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 beetasalpaajasilmätippaliuosta 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 Xalcom-valmistetta 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 beetareseptorien salpauksen oireita ja merkkejä (esim. bradykardia, hypotensio, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Xalcom-valmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntynyttä on seurattava tarkoin ensimmäisten elinpäivien ajan.

Tämän vuoksi Xalcom-valmistetta 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 Xalcom-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xalcom-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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. Xalcom-valmisteen 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 silmälääkkeet, 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.

Xalcom-valmisteen 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).

Taulukko 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 erityis
Iho ja ihonalainen kudokset			Ihottuma, kutina

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

Latanoprosin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Taulukko 2. Latanoprosin haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Herpeskeratiitti
Hermosto	Heitehuimaus
Silmät	Silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (velluksen) muutokset (piteneminen, paksuneminen, lisääntynyt pigmentaatio ja silmäripsien tuuhentaminen), 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 luomuutoksia, 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
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi*, oksentelu*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu, nivelkipu

Taulukko 2. Latanopros tin haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu

*Todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja arvioitu esiintyvyys melko harvinainen

+ Saattaa liittyä säilytysaineeseen, bentsalkoniumkloridiin

Timololin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Taulukko 3. Timololimale aatin (silmään annettuna) haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Systeemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaktinen reaktio, angioedeema, nokkosihottuma, paikallistunut tai yleistynyt ihottuma, kutina
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Muistinmenetyt, unettomuus, masennus, painajaiset, hallusinaatiot
Hermosto	Aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, heitehuimaus, myasthenia graviksen merkkien ja oireiden lisääntyminen, tuntoharhat, päänsärky, pyörtyminen
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, kyynelhtyminen 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, sydämentykytyt
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 kudot	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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Systeemisen 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 verekkyyttä.

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 infusoitiin 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 timololima laatista. 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 fluoreseiniivuotoa 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 aktiviteettia. 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-esteeseen 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 Xalcom-valmisteen 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). Xalcom-valmisteen 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.

Xalcom-valmisteen 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 Farmakokineetiikka

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 aktiviteettia 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 timolia 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 Xalcom-valmisteeseen annosta monoterapiaan verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Xalcom-valmisteiden 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 timololisilmätippa liuoksia. 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 Xalcom-valmisteeseen kanssa. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Xalcom-valmisteeseen kanssa, eri silmätippojen annostelun väliin on jätettävä vähintään 5 minuuttia.

6.3 Kestoaika

Ennen ensimmäistä avaamista: 3 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 silmätippaliuosta.

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

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16419

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. elokuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. joulukuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xalcom 50 mikrogram/ml + 5 mg/ml, ögondroppar, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost och 6,8 mg timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

Hjälpämnen med känd effekt

Bensalkoniumklorid 0,2 mg/ml

Dinatriumfosfat (E339ii)

Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339i) (innehåller totalt 6,3 mg/ml fosfat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xalcom är avsett för vuxna (även äldre) för sänkning av det intraokulära trycket (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom och okulär hypertension, vilka inte svarar tillräckligt på topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre patienter)

Rekommenderad behandling är en droppe dagligen i det sjuka ögat.

Om ett doseringstillfälle hoppats över skall behandlingen fortsätta nästa dag enligt det normala schemat. Dosering bör ej överstiga en droppe dagligen i det sjuka ögat.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Xalcom för barn och ungdomar har inte fastställts.

Administreringsätt

Kontaktlinser ska avlägsnas före administrering av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter (se avsnitt 4.4).

Om mer än ett ögonpreparat används bör preparaten ges med minst 5 minuters mellanrum.

Nasolakrimal ocklusion eller att ha slutna ögonlock under 2 minuter, reducerar det systemiska upptaget. Detta kan resultera i en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökning av den lokala effekten.

4.3 Kontraindikationer

Xalcom är kontraindicerat för patienter med:

- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinusknuta syndromet, sinoatriellt block, atrioventrikulärt block (grad II eller III) som inte kontrolleras med en pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

Liksom för andra ögondroppar absorberas Xalcom systemiskt. Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen för systemiska biverkningar vid administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administration. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Innan behandling med betablockerare till patienter med hjärt-kärlsjukdomar (som kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni påbörjas bör en noggrann bedömning göras och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör följas noggrant avseende tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Betablockerare bör endast användas med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block grad I med anledning av dess negativa effekt på överledningstiden.

Symtom från hjärtat och enstaka dödsfall i samband med hjärtsvikt har rapporterats efter administrering av timolol.

Blodkärl

Patienter med allvarliga perifera cirkulatoriska störningar/sjukdomar (t.ex. allvarlig form av Raynauds sjukdom eller Raynauds fenomen) bör behandlas med försiktighet.

Andningsvägar

Luftvägsreaktioner, inkluderande dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av ögondroppar innehållande betablockerare. Xalcom bör administreras med försiktighet till patienter med mild eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med labil diabetes eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Korneal sjukdom

Ögondroppar innehållande betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Andra betablockerande medel

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan står på ett systemiskt betablockerande medel. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot en rad olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats i samband med behandling med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol, acetazolamid).

Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av β -agonister t.ex. adrenalin kan blockeras av ögondroppar som innehåller betablockerare. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med timolol.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Timolol kan interagera med andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Andra prostaglandinanaloger

Samtidig användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Förändring av irispigmentering

Latanoprost kan gradvis förändra ögats färg genom en ökning av det bruna pigmentet i iris. I likhet med erfarenheten från behandling med latanoprost ögondroppar observerades en ökad irispigmentering hos 16–20 % av de patienter som behandlades med Xalcom upp till 1 år (baserat på fotografier). Denna effekt har framför allt observerats hos patienter med melerade ögon, dvs grön-brun, gul-brun, eller blå/grå-brun. Färgförändringen beror på ökat melanininnehåll i irisstromats melanocyter. Vanligtvis utbreder sig det bruna pigmentet runt pupillen koncentriskt mot periferin, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Hos patienter med homogent blå, grå, gröna eller bruna ögon har färgförändringen noterats endast i ett fåtal fall under två års behandling med latanoprost i kliniska prövningar.

Färgförändringen uppträder långsamt och upptäcks först efter månader eller år. Den har inte haft samband med andra symptom eller patologiska förändringar.

Efter avbruten behandling har ingen ytterligare förändring skett, men den förändrade irisfärgen kan vara bestående.

Irisnaevi och fräknar påverkas ej av behandlingen.

Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren i övrigt har inte noterats, men behandlade patienter bör undersökas regelbundet. Beroende på den kliniska situationen kan behandlingen avbrytas om ökad irispigmentering uppträder.

Innan behandling påbörjas skall patienten informeras om möjligheten att irisfärgen förändras. Behandling av personer med ensidigt glaukom kan resultera i permanent heterokromia iridis.

Förändring av ögonlock och ögonfransar

Mörkfärgning av ögonlocken, som kan vara reversibel, har rapporterats vid användning av latanoprost.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat. Förändringarna omfattar ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar eller hår, samt felriktade ögonfransar. Förändringen av ögonfransarna går tillbaka när behandlingen sätts ut.

Glaukom

Det finns ingen dokumenterad erfarenhet av behandling med latanoprost vid inflammatoriskt, neovaskulärt eller kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom vid pseudofaki eller pigmentglaukom. Latanoprost har ingen eller obetydlig effekt på pupillen, men det saknas dokumenterad erfarenhet från behandling av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Tills ytterligare erfarenheter har erhållits rekommenderas att behandling av ovanstående tillstånd med Xalcom sker först efter noggrant övervägande.

Herpetisk keratit

Latanoprost ska användas med försiktighet till patienter med herpetisk keratit i anamnesen och bör undvikas vid fall av aktiv keratit orsakad av *herpes simplex* och till patienter som har haft återkommande herpetisk keratit i samband med prostaglandinanaloger.

Makulaödem

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem (CME), har rapporterats under behandling med latanoprost. Dessa fall har vanligen berört patienter med afaki eller pseudofaki med rupturerad bakre linskapsel, eller andra kända riskfaktorer för makulaödem. Xalcom bör ges först efter noggrant övervägande till dessa patienter.

Konserveringsmedel

Xalcom innehåller bensalkoniumklorid, som är ett vanligt konserveringsmedel i ögonläkemedel. Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka punktat keratopati och/eller toxisk ulcerativ keratopati och kan orsaka ögonirritation. Noggrann övervakning krävs vid frekvent eller förlängd behandling med Xalcom hos patienter med torra ögon eller vid tillstånd när hornhinnan är skadad.

Kontaktlinser

Kontaktlinser kan absorbera bensalkoniumklorid, som kan missfärga mjuka kontaktlinser. Kontaktlinser ska avlägsnas före instillation av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Xalcom.

Paradoxal höjning i intraokulärt tryck har rapporterats vid samtidig användning av två prostaglandinanaloger för ögonbruk. Användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas därför inte.

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotension och/eller påtaglig bradykardi när ögondroppar innehållande betablockerare ges tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmimedel (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasimpatomimetika eller guanetidin.

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när Xalcom ges till patienter som står på ett oralt betaadrenergt blockerande medel, och användning av två eller fler topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen när ögondroppar innehållande timolol givits tillsammans med adrenalin (epinefrin).

Den hypertensiva reaktionen vid plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas vid intag av betablockerare.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av läkemedel mot diabetes. Betablockerare kan maskera tecknen och symptomen på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Latanoprost

Det finns inga adekvata data från användning av latanoprost på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Timolol

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med timolol saknas. Timolol ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör noga övervakas under dess första dagar i livet om Xalcom ges under graviditeten och fram till förlossningen.

Följaktligen bör inte Xalcom användas under graviditet (se avsnitt 5.3).

Amning

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjolk så låg att inga kliniska symtom på betablockad kan uppkomma hos barnet. För att minska systemiskt upptag, se avsnitt 4.2.

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över i modersmjölken. Xalcom bör inte användas av ammande mödrar.

Fertilitet

Varken latanoprost eller timolol har visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xalcom har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom andra ögonpreparat kan användning av ögondroppar tillfälligt ge upphov till dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

För latanoprost hänför sig majoriteten av biverkningarna till det okulära systemet. Data från förlängnings-fasen i Xalcoms pivotala studier visade att 16–20 % av patienterna utvecklade irispigmentering som kan bli permanent. I en öppen 5 års säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4). Andra okulära biverkningar är generellt övergående och uppstår vid dosadministrering. För timolol är de allvarligaste biverkningarna systemiska av sin natur och inkluderar bradykardi, arytmier, kronisk hjärtinsufficiens, bronkospasm och allergiska reaktioner.

Liksom för andra ögondroppar absorberas timolol till systemcirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som liknar de som kan ses för systemiska betablockerare. Incidensen för systembiverkningar efter administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administrering. De uppräknade biverkningarna inkluderar reaktioner som observerats inom klassen oftalmologiska betablockerare.

Behandlingsrelaterade biverkningar förekommande i kliniska studier med Xalcom listas nedan.

Biverkningarna är klassificerade enligt frekvens: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar i studier med Xalcom

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk
Ögon	Hyperpigmentering av iris	Ögonsmärta, ögonirritation (inklusive sveda, brännande känsla, klåda, främmande kroppskänsla)	Korneala störningar, konjunktivit, blefarit, hyperemi i ögat, dimsyn, ökad lakrimation
Hud och subkutan vävnad			Utslag, klåda

Ytterligare biverkningar har rapporterats i samband med användning av de individuella komponenterna i Xalcom antingen i kliniska studier, spontanrapporter eller i tillgänglig litteratur.

För latanoprost är dessa:

Tabell 2: Biverkningar av latanoprost

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Herpetisk keratit
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel
Ögon	Ögonfrans- och vellushårförändringar (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar), punktat keratit, periorbitalt ödem, irit, uveit, makulaödem inklusive cystiskt makulaödem, torra ögon, keratit, kornealt ödem, korneala erosioner, trichiasis, iriscysta, fotofobi, förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran, ögonlocksödem, lokaliserad hudreaktion på ögonlocken, pseudopemfigoid i bindehinnan ⁺ , mörkfärgning av ögonlockshuden
Hjärtat	Angina pectoris, instabil angina pectoris, hjärtklappning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Astma, förvärrad astma, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående*, kräkning*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärtor

*Identifierad efter godkännandet med en uppskattad frekvens mindre vanliga

⁺Kan eventuellt ha samband med konserveringsmedlet bensalkoniumklorid

För timolol är dessa:

Tabell 3: Biverkningar av timololmaleat (okulär administrering)

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	Systemiska allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria, lokaliserade och generaliserade utslag, pruritus
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi
Psykiska störningar	Minnesförlust, insomni, depression, mardrömmar, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi, yrsel, förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis, parestesi, huvudvärk, synkope
Ögon	Koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4), korneal erosion, keratit, diplopi, minskad korneal känslighet, tecken och symtom på okulär irritation (t.ex. brännande, stickande, kliande känsla, tårflöde och röda ögon), torra ögon, ptos, blefarit, dimsyn
Öron och balansorgan	Tinnitus
Hjärtat	Hjärtstopp, hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, kronisk hjärtsvikt, bröstsmärta, arytmier, bradykardi, ödem, hjärklappning
Blodkärl	Kalla händer och fötter, hypotoni, Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum	Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), hosta, dyspné
Magtarmkanalen	Buksamärta, kräkning, diarré, muntorrhet, dysgeusi, dyspepsi, illamående
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, psoriasisutslag, förvärrad psoriasis, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion, minskad libido
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, trötthet

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga data finns att tillgå beträffande överdosering av Xalcom hos människa.

Symptom

Symptom på systemisk överdosering av timolol är bradykardi, hypotension, bronkospasm och hjärtstillestånd.

Förutom okulär irritation och konjunktival hyperemi är inga okulära eller systemiska effekter kända vid lokal överdosering av latanoprost.

Behandling

Om symptom på överdosering uppträder bör behandlingen vara symptomatisk och understödande.

I händelse av oavsiktligt oralt intag kan följande information vara av värde: Studier har visat att timolol ej är dialyserbart. Om befogat ventrikeltömning. Latanoprost metaboliseras i stor utsträckning via första passage effekten genom levern. Intravenös infusion av 3 mikrog/kg hos friska frivilliga gav inga symptom, men en dos på 5,5–10 mikrog/kg resulterade i illamående, buksmärtor, yrsel, matthet, blodvallningar och svettningar. Dessa effekter var svaga till måttliga och avtog utan behandling inom 4 timmar efter avslutad infundering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska betablockerare – timolol, kombinationer, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Xalcom består av två komponenter: latanoprost och timololmaleat. Båda sänker ett förhöjt intraokulärt tryck (IOP) genom olika verkningsmekanismer. Den kombinerade effekten leder till förstärkt sänkning av IOP jämfört med respektive komponent var för sig.

Latanoprost, en analog till prostaglandin $F_{2\alpha}$, är en selektiv prostanoid FP-receptor-agonist, som sänker IOP genom att öka utflödet av kammarvatten. Huvudmekanismen utgörs av ökat uveoskleralt avflöde. Dessutom har en viss ökning av utflödeskapaciteten (en minskning av utflödesmotståndet trabekelverket) rapporterats hos människa. Latanoprost saknar effekt på kammarvatten-produktionen, på blod-kammarvattenbarriären och på den intraokulära blodcirkulationen. Kronisk latanoprostbehandling av apor som genomgått extrakapsulär linsextraktion påverkade inte de retinala blodkärlen vid fluoresceinangiografi. Vid korttidsbehandling av pseudofaka patienter har latanoprost inte orsakat fluoresceinläckage från retinala blodkärl.

Timolol är en beta-1- och beta-2-adrenerg (icke-selektiv) receptorblockerare som inte har någon signifikant sympatomimetisk, direkt myokardiedepressiv eller membranstabiliserande verkan. Timolol sänker IOP genom att minska bildningen av kammarvatten i det ciliära epitelet.

Den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd, men sannolikt föreligger en hämning av den ökade syntesen av cykliskt AMP som orsakas av endogen beta-adrenerg stimulans. Timolol påverkar inte blod-kammarvattenbarriärens permeabilitet för plasmaproteiner i någon signifikant grad. Hos kaniner hade timolol ingen effekt på det regionala okulära blodflödet efter kronisk behandling.

Farmakodynamisk effekt

Klinisk effekt och säkerhet

I dositreringsstudier gav Xalcom en signifikant större genomsnittlig sänkning av ögontrycket över dagen jämfört med latanoprost och timolol en gång dagligen som monoterapi. I två välkontrollerade, dubbelblinda kliniska sexmånadersstudier jämfördes den ögontryckssänkande effekten av Xalcom med latanoprost respektive timolol monoterapi på patienter med ett IOP på 25 mmHg eller högre. Efter en 2-4 veckors run-in period med timolol (genomsnittlig sänkning av IOP på 5 mmHg från inklusion), observerades ytterligare minskning av genomsnittliga ögontrycket över dagen på 3,1 mmHg, 2,0 mmHg och 0,6 mmHg efter 6 månaders behandling med Xalcom, latanoprost

respektive timolol (två gånger dagligen). Den ögontryckssänkande effekten av Xalcom kvarstod under en öppen förlängning av dessa studier under 6 månader.

Existerande data tyder på att den ögontryckssänkande effekten kan vara större med kvällsdosering än med morgondosering. När man överväger rekommendation av antingen morgon- eller kvällsdosering bör bedömningen av patientens livsstil och förmodad compliance göras.

Resultat från studier indikerar att behandling med latanoprost en gång dagligen kombinerat med timolol två gånger dagligen kan vara effektivt även i de fall där behandlingen med den fasta kombinationen har otillräcklig effekt.

Sänkningen av ögontrycket av Xalcom börjar inom en timme och maximal effekt erhålls inom sex till åtta timmar. Adekvat trycksänkande effekt kvarstår upp till 24 timmar vid upprepad dosering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Latanoprost

Absorption

Latanoprost är en isopropylester prodrug som själv är inaktiv men som hydrolyseras av esteraser i hornhinnan till sin syraform och blir biologiskt aktiv. Prodrugen absorberas väl av kornea. Allt läkemedel som når kammarvattnet har hydrolyserats under den korneala passagen.

Distribution

Humanstudier med topikal administrering av latanoprost tyder på att högsta koncentrationen i kammarvattnet, ca 15–30 ng/ml, uppträder efter ca 2 timmar. Efter topikal administrering till apa distribueras latanoprost framför allt i det främre segmentet, konjunktiva och ögonlocken.

Syraformen av latanoprost har en plasmaclearance på 0,40 l/h/kg och en liten distributionsvolym, 0,16 l/kg, vilket medför en kort halveringstid i plasma, 17 minuter. Efter topikal okulär administrering är den systemiska biotillgängligheten hos syraformen av latanoprost 45 %. Syraformen av latanoprost har en plasmaproteinbindning på 87 %.

Metabolism och eliminering

Syraformen av latanoprost metaboliseras praktiskt taget inte alls i ögat. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. I djurstudier utövar huvudmetaboliterna 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetranorformerna ingen eller endast svag biologisk aktivitet, och utsöndring sker primärt via urinen.

Timolol

Absorption och distribution

Den maximala koncentrationen av timolol i kammarvatten uppnås omkring 1 timme efter topikal administrering av ögondroppar. En del av dosen absorberas systemiskt. Maximal plasmakoncentration på 1 ng/ml uppnås 10–20 minuter efter topikal administrering av en ögondroppe till vardera ögat en gång dagligen (300 mikrog/dag).

Metabolism

Halveringstiden för timolol i plasma är omkring 6 timmar. Timolol metaboliseras i stor utsträckning i levern.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras tillsammans med en liten mängd oförändrat timolol via urinen.

Xalcom

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan latanoprost och timolol har observerats, även om en 2-faldig ökning av koncentrationen av syraformen av latanoprost i kammarvatten observerades 1-4 timmar efter administrering av Xalcom jämfört med latanoprost i monoterapi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära och systemiska säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna av Xalcom är väl fastställd. Inga negativa okulära eller systemeffekter har observerats hos kanin som behandlats topiskt med den fasta kombinationen eller med samtidigt tillförsel av latanoprost och timolol. Studier gällande farmakologisk säkerhet, gentoxicitet och carcinogenicitet som gjorts på de båda komponenterna har inte indikerat några särskilda risker för människa. Latanoprost har ej funnits påverka sårsläkning av kornea hos kanin. Vid administrering av timolol mer än en gång dagligen hämmades dock denna process i kanin- och apöga.

Latanoprost har ej konstaterats påverka fertiliteten hos han- och honråttor och har ej heller visat teratogena effekter hos råttor och kanin. Ingen embryotoxicitet har observerats hos råttor efter intravenös administrering av doser upp till 250 mikrogram/kg/dag. Latanoprost orsakade dock embryofetal toxicitet i form av ökad incidens av sen resorption och abort, samt av minskad fostervikt hos kanin vid intravenösa doser på 5 mikrogram/kg/dag (ungefär 100 gånger den kliniska dosen) och högre. Timolol visade inga effekter på fertiliteten hos han- och honråttor eller teratogena effekter hos mus, råttor och kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Bensalkoniumklorid
Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339i)
Dinatriumfosfat (E339ii)
Saltsyralösning (till pH 6,0)
Natriumhydroxidlösning (till pH 6,0)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro studier har visat att en utfällning sker när ögondroppar innehållande tiomersal blandas med Xalatan. Om sådana läkemedel används samtidigt med Xalcom bör ögondropparna ges med minst 5 minuters mellanrum.

6.3 Hållbarhet

Före första öppnandet: 3 år.
Efter öppnandet av flaskan: 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före första öppnandet: Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
Efter första öppnandet: Förvaras vid högst 25 °C.
Används inom 4 veckor (se avsnitt 6.3).

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Droppebehållare (5 ml) av polyeten med skruvlock och säkerhetsförslutning av polyeten.

Varje förpackning innehåller 2,5 ml ögondroppar.
Förpackningsstorlekar: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säkerhetsförslutningen skall avlägsnas före användandet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16419

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 august 2001
Datum för den senaste förnyelsen: 15 december 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.3.2022