

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: bentsalkoniumkloridi 200 mikrogrammaa/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio ja joilla paikallishoito beetasalpaajilla tai prostaglandiini-analogeilla ei tuota riittävää vastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannostus aikuisille (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 tipa sairaaseen silmään vuorokaudessa, eikä sitä saa ylittää.

Anto

Piilolasit 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 silmä lääkkeellä, niiden annon väliin on jätettävä vähintään viiden minuutin tauko.

Lapset ja nuoret

Turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ja nuorilla ei ole osoitettu.

4.3 Vasta-aiheet

Xalcomia ei saa antaa potilaille, joilla on

- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai anamneesissa keuhkoastma, vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus

- sinusbradykardia, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, oireileva sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki
- yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin myös Xalcom saattaa imeytyä systeemisesti. Koska se sisältää beeta-adrenergista ainetta, timololia, se voi aiheuttaa samantyyppisiä verenkiertoelimiin ja keuhkoihin kohdistuvia haittareaktioita kuin systeemiset beetasalpaajatkin.

Beetasalpaajahoidon antamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia (esim. sepelvaltimotauti, sick sinus –oireyhtymä, hypotensio, Prinzmetal-angina, sydämen vajaatoiminta) 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.

Hengityselimiin ja sydämeen kohdistuvia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmin aiheuttama kuolema, on ilmoitettu timololimaleaatin annon jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava beetasalpaajien annossa spontaaniin hypoglykemiaan taipuvaisille potilaille ja potilaille, joilla on labiili insuliinihoitoon diabetes, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet. Beetasalpaajat voivat peittää myös hypertyreosin merkit.

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon aikana potilas, jolla on anamneesissa atopia tai vaikea anafylaktinen reaktio erilaisille allergeeneille, ei ehkä vastaa anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettäviin tavanomaisiin adrenaliiniannoksiin.

Samanaikainen hoito

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

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

Vaikutukset silmään

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 melaniinisisällön suurenemisesta värikalvon strooman melanosyyteissä. Tyypillisessä tapauksessa mustausta 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 kliinisisissä 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.

Latanoprostista ei ole dokumentoitua kokemusta tulehduksellisessa, neovaskulaarisessa kroonisessa ahdaskulmaglaukoomassa, synnyntäisessä 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.

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 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.

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

Xalcom sisältää bentsalkoniumkloridia, joka on silmlääkevalmisteissa yleisesti käytetty säilytysaine. Bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttavan pisteistä ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Se voi myös ärsyttää silmiä. Silmien tilaa on seurattava tarkoin käytettäessä tippoja usein tai pitkään potilaille, joilla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut.

Piilolasien käyttö

Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä pehmeisiin piilolaseihin ja värjätä ne. Kaikki piilolasit on poistettava silmistä ennen Xalcomin annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Xalcomilla 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.

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpaajien 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 timololia on annettu yhdessä adrenaliinin kanssa.

Jos timololia sisältäviä silmätippoja annetaan samanaikaisesti seuraavien lääkeaineiden kanssa, seurauksena voi olla additiivisia vaikutuksia, jotka johtavat hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan: suun kautta annettavat kalsiuminestäjät, guanetidiini ja beetasalpaajat, rytmihäiriölääkkeet, digitaalisglykosidit ja parasymptomimeetit.

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. 4.4).

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Latanoprosti

Latanoprostin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittäviä tietoja. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Timololi

Beetasalpaajien systeemistä käyttöä koskevissa hyvin kontrolloiduissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei osoitettu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta joitakin farmakologisia vaikutuksia, kuten bradykardiaa, on jo havaittu sikiöillä ja vastasyntyneillä.

Tämän vuoksi Xalcomia ei pitäisi käyttää raskausaikana (ks. 5.3).

Imetys

Timololi kulkeutuu rintamaitoon. Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi Xalcomia ei pitäisi käyttää imetysaikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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. 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.

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 ($< 1/10\,000$).

Hermosto

Melko harvinaiset: Päänsärky.

Silmät

Hyvin yleiset: Värikalvon pigmentaation lisääntyminen.

Yleiset: Silmä-ärsytys (mukaan lukien pistely, polttelu ja kutina), silmäkipu.

Melko harvinaiset: Silmän verekyys, sidekalvotulehdus, näkökyvyn hämärtyminen, lisääntynyt kyynelnesteen eritys, luomitulehdus, sarveiskalvon häiriöt.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: 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:

Infektiot

Herpeskeratiitti.

Hermosto

Heitehuimaus.

Silmät

Silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (velluksen) muutokset (piteneminen, paksuneminen, lisääntynyt pigmentaatio ja tuuheneminen), epiteelin pistemäiset eroosiot, periorbitaalinen edeema, värikalvotulehdus/suonikalvoston tulehdus, makulan edeema (potilailla, joilla ei ole mykiötä; tekomykiöpotilailla, joilla mykiön takakapseli on revennyt; potilailla, joilla on makulan edeeman tunnettuja riskitekijöitä), silmien kuivuminen, keratiitti, sarveiskalvon edeema ja eroosiot, silmäripsien kasvaminen väärään suuntaan, mistä joskus seuraa silmä-ärsytystä, värikalvon kysta.

Sydän

Angina pectoriksen paheneminen tästä sairaudesta entuudestaan kärsineillä potilailla, sydämentykytys.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Astma, astman paheneminen, hengenahdistus.

Iho ja ihonalainen kudος

Silmäluomen ihon tummeneminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Nivelkipu, lihaskipu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Rintakipu.

Timololin osalta tällaisia haittavaikutuksia ovat:

Immuunijärjestelmä

Systeemisten allergisten reaktioiden merkit ja oireet, kuten angioedeema, nokkosihottuma ja paikallistunut tai yleistynyt ihottuma.

Psykkiset haitat

Masennus, muistinmenetys, sukupuolivietin heikkeneminen, unettomuus, painajaiset.

Hermosto

Heitehuimaus, tuntoharhat, aivoiskemia, aivoverisuonitapahtuma, myasthenia graviksen merkkien ja oireiden lisääntyminen, pyörtyminen.

Silmät

Silmä-ärsytyksen merkit ja oireet, mukaan lukien keratiitti, sarveiskalvon herkkyyden väheneminen ja silmien kuivuminen. Näköhäiriöt, mukaan lukien taittovoiman muutokset (johtuu joissakin tapauksissa mioottisen hoidon lopettamisesta), kaksoiskuvat, ptoosi, suonikalvon irtoaminen (trabekulektomian jälkeen).

Kuulo- ja tasapainoelin

Korvien soiminen.

Sydän

Sydämentykytys, rytmihäiriöt, bradykardia, sydämenpysähdys, sydänkatkos, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto

Hypotensio, Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Bronkospasmi (enimmäkseen potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus), hengenahdistus, yskä.

Ruoansulatuselimistö

Pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Hiustenlähtö, psoriaasia muistuttava ihottuma tai psoriaasin paheneminen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Voimattomuus/väsymys, rintakipu, turvotus.

4.9 Yliannostus

Tietoja Xalcomin yliannostuksesta ihmisellä ei ole saatavana.

Systemisen timololin yliannostusoireet ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja sydämenpysähdys. Jos niitä ilmenee, potilaalle on annettava oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Tutkimusten mukaan timololi ei ole helposti dialysoitavissa.

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

Jos latanoprostia nautitaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä:

Hoito: Mahahuuhtelu tarvittaessa. Oireenmukainen hoito. 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, $F_{2\alpha}$ -prostaglandiini-analogi, on selektiivinen FP-prostanoidireseptori-agonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta. Sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on siis uveosklaarialisen 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 fluoreseiiniangiografialla määritettynä. Lyhytkestoinen latanoprostihoito ei ole aiheuttanut fluoreseiinivuotoa 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-esteen läpäisevyyteen plasman proteiineille. Kaniineille annettu pitkäaikainen timololihoito ei vaikuttanut silmän alueelliseen verenvirtaukseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

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 (silmapaine 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

Latanoprosti on isopropyyliesterin 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 läpäisyyssä. 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.

Latanoprostihappo ei metaboloidu 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 aktiveettia lainkaan tai vain vähän. Ne erittyvät ensisijaisesti virtsaan.

Timololi

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). Timololin puoliintumisaika plasmassa on noin 6 tuntia. Timololi metaboloituu laajalti maksassa. Sen metaboliitit ja pieni määrä muuttumatonta timololia erittyvät virtsaan.

Xalcom

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

Dinatriumfosfaatti, vedetön

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 Kesto aika

2 vuotta.

Pullon avaamisen jälkeen: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Avattu pullo: säilytä alle 25 °C.

Pidä pullo ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

LDPE-pullo (5 ml), tippakärki, HDPE-kierrekorkki, sinetillä varustettu LDPE-korkki.

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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy

Tietokuja 4

00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16419

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.8.2001/15.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.5.2011