

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller latanoprost 50 mikrogram och timolol 5 mg som timololmaleat.

Hjälpämnen med känd effekt

Bensalkoniumklorid 0,2 mg/ml

Dinatriumfosfat (E339ii), natriumdivätefosfat, monohydrat (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 administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre patienter)

Rekommenderad behandling är en droppe dagligen i det sjuka ögat/ögonen.

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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 och pulmonella 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 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 står på ett oralt 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 provningar.

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 erfarenhet av behandling med latanoprost vid inflammatoriskt, neovaskulärt eller trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom vid pseudofaki eller pigmentglaukom. Latanoprost har ingen eller obetydlig effekt på pupillen, men det saknas 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 kunna 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 och är känt för att 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, parasympatomimetika och 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 symptom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det 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

Timolol utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjolk så låg att inga kliniska symptom 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, arytm, 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 ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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

Tabell 2: Biverkningar av latanoprost

Organsystem	Biverkningar
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 ögonlocksåran, ögonlocksödem, lokaliserad hudreaktion på ögonlocken, pseudopemfigoid i bindhinnan ⁺ , mörkfärgning av ögonlockshuden
Hjärtat	Angina, instabil angina, hjärklappning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Astma, förvärrad astma, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående*, kräkning*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärtor

* Identifierade efter marknadsföring med 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

Tabell 3: Biverkningar av timololmaleat (okulär administrering)

Organsystem	Biverkningar
Hjärtat	Hjärtstopp, hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, kronisk hjärtsvikt, bröstsmärta, arytm, bradykardi, ödem, hjärklappning
Blodkär	Kalla händer och fötter, hypotoni, Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), hosta, dyspné
Magtarmkanalen	Buksmäta, 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Symptom

Symptom på systemisk överdosering av timolol är följande: 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 β_1 - och β_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 dositeringsstudier 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, 2,0 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 kvälldosering än med morgondosering. När man överväger rekommendation av antingen morgon- eller kvälldosering 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 uppgifter

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-tetranor-formerna 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 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 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 sårhäkning 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 honråtta och har ej heller visat teratogena effekter hos råtta och kanin. Ingen embryotoxicitet har observerats hos råtta efter intravenös administrering av doser upp till 250 mikrogram/kg/dag. Latanoprost orsakade dock embryofetal toxicitet i form av en 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 råtta eller teratogena effekter hos mus, råtta och kanin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Bensalkoniumklorid
Natriumdivätefosfat, monohydrat (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 °C-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.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16157

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 december 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 30 mars 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-16