

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xalcom 50 míkrog/ml + 5 mg/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur latanoprost 50 míkrogrömm og timololmaleat 6,8 mg jafngilt timolol 5 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Bensalkónklóríð 0,2 mg/ml

Tvínatríumfosfat (E339ii), natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat (E339i) (heildarmagn fosfats 6,39 mg/ml)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn.

Lausnin er tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xalcom er ætlað til lækkunar á augnþrýstingi (intraocular pressure (IOP)) hjá fullorðnum sjúklingum (að meðtöldum öldruðum) með gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) og hækkaðan augnþrýsting, sem svara ekki nægilega vel meðferð með beta-blokkandi augnlyfjum né prostaglandínhlíðstæðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir):

Ráðlögð meðferð er einn augndropi í sjúka augað/sjúku augun einu sinni á sólarhring.

Ef einn skammtur gleymist, skal halda meðferð áfram og nota næsta skammt eins og venjulega.

Ekki skal nota stærri skammt en einn dropa í sjúka augað/sjúku augun á sólarhring.

Börn og unglíngar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xalcom hjá börnum og unglíngum.

Lyfjagjöf

Áður en droparnir eru bornir í augu skal fjarlægja augnlinsur. Augnlinsurnar má svo setja aftur í augun að 15 mínútum liðnum (sjá kafla 4.4).

Ef nota á fleiri en eitt lyf í augu skal það gert með minnst 5 mínútna millibili.

Altækt frásog (systemic absorption) minnkar ef þrýst er samtímis á tákirtla og nef (nasolacrimal occlusion) eða augum lokað í 2 mínútur. Þetta getur dregið úr altækum aukaverkunum og aukið staðbundna verkun.

4.3 Frábendingar

Xalcom er ekki ætlað sjúklingum með:

- Auðreitni í öndunarvegi (reactive airway disease), þar með talinn astmi eða saga um astma, alvarleg langvinn lungnateppa.
- Gúlshægslátt (sinus bradycardia), heilkenni sjúks sínushnúts (sick sinus syndrome), leiðslurof í gáttum (sino-atrial block), annars og þriðja stigs A-V leiðslurof sem ekki er stýrt af gangráði, hjartabilun með einkennum, hjartalost.
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Altæk (systemic) verkun

Eins og önnur lyf sem notuð eru staðbundið í auga, frásogast Xalcom út í blóðrásina. Vegna beta-adrenvirka innihaldsefnisins timolols, geta orðið sömu aukaverkanir á hjarta og æðakerfi, lungu og önnur líffæri og koma fram af völdum beta-adrenvirkra blokka til altækra (systemic) notkunar. Tíðni altækra aukaverkana er minni eftir staðbundna notkun í augu en eftir altæka notkun. Sjá kafla 4.2 varðandi minnkun frásogs í blóðrás.

Hjarta

Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. kransæðasjúkdóm, hjartaöng vegna kransæðaherpings (Prinzmetal angina) og hjartabilun) og lágþrýsting skal meta vandlega hvort hefja beri meðferð með beta-blokkum og íhuga skal meðferð með öðrum virkum efnum. Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma skal fylgjast með vísbendingum um versnun þessara sjúkdóma og öðrum aukaverkunum.

Vegna neikvæðra áhrifa á leiðnitíma skal gæta varúðar þegar sjúklingum með fyrsta stigs leiðnitruflun í hjarta eru gefnir beta-blokkar.

Eftir gjöf timolols hefur verið tilkynnt um aukaverkanir á hjarta og örsjaldan um dauðsföll tengd hjartabilun.

Æðar

Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með alvarlega röskun/kvilla í útlægri blóðrás (þ.e. alvarlegan Raynauds sjúkdóm eða Raynauds heilkenni).

Öndunarfæri

Eftir gjöf sumra beta-blokka til notkunar í augu hefur verið greint frá verkunum á öndunarfæri, þar á meðal dauðsföllum af völdum berkjukrampa hjá sjúklingum með astma.

Gæta skal varúðar við notkun Xalcom hjá sjúklingum með væga/miðlungi væga langvinna lungnateppu (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) og ekki nota lyfið nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Blóðsykurslækkun/sykursýki

Gæta skal varúðar við notkun beta-blokka hjá sjúklingum sem hætt er við sjálfsprotinni blóðsykurslækkun og sjúklingum með óstöðuga sykursýki, því beta-blokkar geta dulið teikn og einkenni um bráða blóðsykurslækkun.

Beta-blokkar geta einnig dulið teikn um skjaldvakaofseytingu (hyperthyroidism).

Hornhimna

Beta-blokkar til notkunar í augu geta valdið augnþurrki. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með sjúkdóma í hornhimnu.

Aðrir beta-blokkar

Áhrif á augnþrýsting eða þekkt áhrif altækra (systemic) beta-blokkunar geta aukist þegar sjúklingum sem þegar fá altæka beta-blokka er gefið timolol. Fylgjast á náið með svörun slíkra sjúklinga. Notkun tveggja staðbundinna beta-adrenvirkra blokka er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Bráðaofnæmi

Þegar sjúklingar með sögu um bráðaofnæmishneigð (atopy) eða sögu um alvarlegt bráðaofnæmi fyrir ýmsum ofnæmisvökum nota beta-blokka, getur verið að þeir séu næmari fyrir endurtekna útsetningu við þessa ofnæmisvaka og svari ekki þeim skömmtum af adrenalíni sem venjulega eru notaðir við bráðaofnæmi.

Æðulos (choroidal detachment)

Í tengslum við notkun augnþrýstingslækkandi lyfja (t.d. timolol, acetazolamid) hefur verið greint frá æðulosi eftir síunaraðgerðir.

Svæfing vegna skurðaðgerðar

Beta-blokkar til notkunar í augu geta blokkað altæk (systemic) beta-örvandi áhrif, t.d. af adrenalíni. Gera á svæfingalækni grein fyrir því ef sjúklingur fær timolol.

Samhliðameðferð með öðrum lyfjum

Timolol getur milliverkað við önnur lyf, sjá kafla 4.5.

Aðrar prostaglandínhliðstæður

Ekki er mælt með að nota samhliða tvö eða fleiri prostaglandín, prostaglandínhliðstæður eða prostaglandínafleiður (sjá kafla 4.5).

Breytingar á litarefnum í lithimnu

Latanoprost getur smám saman breytt augnlit með því að auka á brúnt litarefni í lithimnu. Líkt og við notkun latanoprost augndropa sást aukning litarefnis í lithimnu 16-20% allra sjúklinga sem fengu meðferð með Xalcom í allt að eitt ár (byggt á ljósmyndum). Þessi áhrif hafa fyrst og fremst sést hjá sjúklingum með blandaðan lit í lithimnu, þ.e. græn-brúnan, gul-brúnan eða bláan/grá-brúnan og verða vegna aukins melaníns í sortufrumum í lituuppistöðu (stromal melanocytes of the iris). Brúna litabreytingin umhverfis ljósopið dreifist venjulega jafnt að mörkum augans sem um ræðir, en öll lithimnan eða hluti hennar getur orðið brúnleitari. Hjá sjúklingum með einsleit blá, grá, græn eða brún augu hefur þessarar breytingar aðeins sjaldan orðið vart í tveggja ára meðferð í klínískum rannsóknum á latanoprosti.

Litabreyting lithimnu gerist hægt og er jafnvel ekki sjáanleg í nokkra mánuði eða ár og hún hefur ekki verið tengd neinum einkennum eða meinafræðilegum breytingum.

Ekki hefur komið fram frekari uppsöfnun brúns litarefnis í lithimnu eftir að meðferð hefur verið hætt, en sú litabreyting sem orðin er getur verið varanleg.

Hvorki fæðingarblettir né freknur í lithimnu hafa breyst við meðferðina.

Uppsöfnun litarefnis í bjálkaneti (trabecular meshwork) eða annars staðar í forhólfi augans hefur ekki komið í ljós, en skoða skal sjúklinga reglulega og með hliðsjón af klínísku ástandi má stöðva meðferð ef uppsöfnun litarefnis í lithimnu eykst.

Áður en meðferð hefst, skal upplýsa sjúklinga um að augnlitur geti hugsanlega breyst. Meðferð á öðru auga eingöngu getur valdið því að lithimnur augna verði varanlega mislitar.

Breytingar á augnlokum og augnhárum

Tilkynnt hefur verið um dökkun húðar á augnlokum, sem getur gengið til baka, í tengslum við notkun latanoprosts.

Latanoprost getur smám saman breytt augnhárum og fíngerðum (vellus) hárum í auganu sem meðhöndlað er; þessar breytingar eru m.a. aukin lengd, þykkt, litur og fjöldi augnhára eða hára og misvísandi vöxtur augnhára. Breytingar á augnhárum ganga til baka þegar meðferð er hætt

Gláka

Engin skjalfest reynsla er af notkun latanoprosts við bólgugláku, nýæðamyndunargláku eða langvarandi þrönghornsgláku, við gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) hjá sjúklingum með gerviaugastein og við litgláku (pigmentary glaucoma). Latanoprost hefur engin eða lítil áhrif á ljósopið, en engin skjalfest reynsla er við bráðaköst þrönghornsgláku. Þess vegna er ráðlagt að nota Xalcom með varúð í slíkum tilvikum, þar til frekari reynsla liggur fyrir.

Glæruáblástur

Nota skal Xalcom með varúð hjá sjúklingum með sögu um glæruáblástur (herpetic keratitis) og skal forðast notkun ef um er að ræða virkan glæruáblástur af völdum herpes simplex veiru (herpes simplex keratitis). Einnig skal forðast notkun Xalcom hjá sjúklingum með sögu um endurkomu glæruáblásturs sem sérstaklega tengist prostaglandínhlíðstæðum.

Sjónudepilsbjúgur

Greint hefur verið frá sjónudepilsbjúg (macular oedema), þar með töldum blöðrusjónudepilsbjúg (cystoid macular oedema) við meðferð með latanoprosti. Frá þessu hefur einkum verið greint hjá sjúklingum sem ekki eru með augastein (aphakic), sjúklingum með gerviaugastein og rífið baklægt augasteinshýði eða sjúklingum með þekktu áhættuþætti hvað varðar sjónudepilsbjúg (macular oedema). Nota skal Xalcom með varúð hjá þessum sjúklingum.

Rotvarnarefni

Xalcom inniheldur bensalkónklóríð sem er algengt rotvarnarefni í augnlyfjum. Greint hefur verið frá því að bensalkónklóríð valdi ertingu í auga, einkennum um augnþurrk og hugsanlegum áhrifum á táfílmuna og yfirborð hornhimnu. Náíð eftirlit er nauðsynlegt við langtímanotkun hjá sjúklingum með augnþurrk og sjúklingum þar sem hornhimnan er viðkvæm.

Augnlinsur

Bensalkónklóríð getur sogast inn í mjúkar augnlinsur og upplitað linsurnar. Fjarlægja skal augnlinsur fyrir notkun lyfsins og setja þær aftur í 15 mínútum eftir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Greint hefur verið frá þversagnakenndri hækkun á augnþrýstingi eftir samhliðanotkun tveggja prostaglandínhlíðstæðna. Því er ekki ráðlagt að nota tvö eða fleiri prostaglandín, prostaglandínhlíðstæður eða prostaglandínafleiður samhliða.

Hugsanlega geta komið fram samlegðaráhrif sem leiða til lágþrýstings og/eða áberandi hægsláttar þegar beta-blokkar til notkunar í augu eru notaðir samhliða kalsíumgangalokum til inntöku, beta-adrenvirkandi blokkum, lyfjum við hjartsláttartruflunum (þ.m.t. amiodarón), digitalisglýkósíðum, kólínvirkum lyfjum (parasympathomimetics) og gúanetidíni.

Tilkynnt hefur verið um mögnun á altækri beta-blokkun (t.d. minnkaðri hjartsláttartíðni, þunglyndi) við samhliðameðferð með CYP2D6 hemlum (t.d. kínidíni, flúoxetíni, paroxetíni) og timololi.

Verkun á augnþrýsting eða þekktar verkun altæktrar (systemic) beta-blokkunar getur aukist þegar Xalcom er gefið sjúklingum sem þegar eru á meðferð með beta-blokkum til inntöku. Ekki er ráðlagt að nota tvo eða fleiri staðbundna beta-blokka samhliða.

Einstaka sinnum hefur verið greint frá ljósopstæringu við samhliðanotkun beta-blokka til notkunar í augu og adrenalíns.

Háþrýstingsviðbragð þegar notkun clonidins er skyndilega hætt getur aukist þegar notaðir eru beta-blokkar.

Beta-blokkar geta aukið blóðsykurslækkandi verkun sykursýkislyfja. Beta-blokkar geta dulið teikn og einkenni blóðsykurslækkunar (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Latanoprost

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun latanoprosts á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Timolol

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Timolol skal ekki nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Sjá kafla 4.2 varðandi minnkun á altæku frásogi.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa ekki bent til vansköpunaráhrifa, en sýna hættu á minnkuðum vexti fósturs í legi þegar beta-blokkar eru teknir inn. Að auki hafa teikn og einkenni beta-blokkunar (t.d. hægsláttur, lágþrýstingur, andnaud og lækkaður blóðsykur) sést hjá nýburum þegar beta-blokkar hafa verið gefnir fram að fæðingu. Fylgjast þarf vandlega með nýburum fyrstu dagana ef Xalcom er notað fram að fæðingu.

Með vísan í framangreint eiga þungaðar konur ekki að nota Xalcom (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Beta-blokkar skiljast út í brjóstamjólki. Við lækningalega skammta af timololi í augndropum er þó ekki líklegt að nægilegt magn berist í brjóstamjólki til að valda klínískum einkennum beta-blokkunar hjá ungbörnum. Sjá kafla 4.2 varðandi minnkun á altæku frásogi.

Latanoprost og umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólki. Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota Xalcom.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að hvorki latanoprost né timolol hafa áhrif á frjósemi karla og kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xalcom hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Eins og við notkun annarra augndropa getur ídreypling augndropa í augu valdið tímabundinni þokusjón. Sjúklingur skal hvorki aka né stjórna vélum fyrr en það ástand er liðið hjá.

4.8 Aukaverkanir

Flestar aukaverkanir sem vart hefur orðið við, af völdum latanoprost, varða augun. Niðurstöður framhaldsrannsóknar á grundvallarrannsókn með Xalcom sýna að 16-20% sjúklinga fá aukningu litarefnis í lithimnu, sem getur verið varanlegt. Í opinni 5 ára rannsókn á öryggi latanoprosts sást aukinn litur í lithimnu hjá 33% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Aðrar aukaverkanir í augum voru almennt tímabundnar og komu yfirleitt fram þegar verið var að dreypa lyfinu. Alvarlegustu aukaverkanirnar af völdum timolol voru almenns eðlis og voru hægsláttur, hjartsláttaróregla, hjartabilun (congestive heart failure), berkjukrampar og ofnæmi.

Eins og önnur lyf til staðbundinnar notkunar í augu frásogast timolol í blóðrás. Þetta getur leitt til svipaðra aukaverkana og af altækum (systemic) beta-blokkum. Tíðni almennra aukaverkana er minni eftir staðbundna notkun í augu en eftir altæka notkun. Meðal aukaverkana sem taldar eru upp eru aukaverkanir sem sést hafa af öllum beta-blokkum til notkunar í augu.

Meðferðartengdar aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum með Xalcom má sjá hér fyrir neðan. Aukaverkanirnar eru flokkaðir eftir tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir sem sést hafa í klínískum rannsóknum á Xalcom

Líffæraflokkur	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Taugakerfi			Höfuðverkur
Augu	Aukning litarefnis í lithimnu	Augnverkur, erting í auga (þ.m.t. stingur, sviði, kláði, tilfinning um aðskotahlut)	Hornhimnukvillar, tárubólga, hvarmabólga, blóðsókni í auga, þokusýn, aukin táramyndun
Húð og undirhúð			Útbrot, kláði

Greint hefur verið frá frekari aukaverkunum þegar virku efni Xalcom hafa verið notuð ein og sér, ýmist í klínískum rannsóknum, úr almennum (spontaneous) aukaverkanatilkyningum eða í rituðum heimildum.

Vegna latanoprosts eru þetta:

Tafla 2: Aukaverkanir af völdum latanoprosts

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Glæruáblástur
Taugakerfi	Sundl
Augu	Breytingar á augnhárum og fíngerðum (vellus) hárum á augnlokum (aukin lengd, þykkt, litur og fjöldi augnhára), depilglærubólga, bjúgur kringum augun, lithimnubólga, æðahjúpsbólga, sjónudepilsbjúgur, þ.m.t. blöðrusjónudepilsbjúgur, augnþurrkur, glærubólga, bjúgur á glæru, fleiður á glæru, innhverfing augnhára sem einstaka sinum getur valdið ertingu í auga, blaðra á lithimnu, ljósfælni, breyting á augntótt og augnloki sem leiða til dýpkunar augnloksskoru (eyelid sulcus), staðbundin húðviðbrögð á augnlokum, sýndarupphlaup (pseudopemphigoid) í táru augans ⁺ ; dökkun húðar á augnlokum
Hjarta	Hjartaöng, hvikul hjartaöng (unstable angina), hjartsláttarónot
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Astmi, versnun astma, mæði
Meltingarfæri	Ógleði*; uppköst*
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir, vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Brjóstverkir

* Aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu, tíðni sjaldgæfar

⁺ Gæti tengst rotvarnarefninu bensalkónklóríði

Vegna timolols eru þetta:

Tafla 3: Aukaverkanir af völdum tímólólmaleats (gefið í auga)

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Almenn ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði, staðbundin og útbreidd útbrot og kláði
Efnaskipti og næring	Lækkaður blóðsykur
Geðræn vandamál	Minnisleysi, svefnleysi, þunglyndi, martraðir, ofskynjanir
Taugakerfi	Heilablóðfall (cerebrovascular accident), heilablóðþurrð, sundl, aukin teikn og einkenni vöðvaslensfárs, náladofi, höfuðverkur, yfirlið
Augu	Æðulos eftir síunaraðgerðir (sjá kafla 4.4), fleiður á hornhimnu, glærubólga, tvísýni, minnkað næmi glæru, teikn og einkenni ertingar í augum (t.d. sviði, stingur, kláði, tármyndun, roði), augnþurrkur, lokbrá (ptosis), hvarmabólga, þokusýn
Eyru og vöndarhús	Eyrnasuð
Hjarta	Hjartastopp, hjartabilun, gáttasleglarof (atrioventricular block), hjartabilun (congestive heart failure), brjóstverkur, hjartsláttaróregla, hægsláttur, bjúgur, hjartsláttarónot
Æðar	Hand- og fót kuldi, lágþrýstingur, Raynauds-heilkenni
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Berkjukrampar (einkum hjá sjúklingum með berkjukrampasjúkdóm), hósti, mæði
Meltingarfæri	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, munnþurrkur, bragðtruflanir, meltingartruflanir, ógleði
Húð og undirhúð	Útbrot, sóralík útbrot, versnun sóra, hárlós

Tafla 3: Aukaverkanir af völdum tímólólmaleats (gefið í auga)

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Kynlífsröskun (sexual dysfunction), minnkuð kynhvöt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, þreyta

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um kölkun í hornhimnu í tengslum við notkun augndropa sem innihalda fosfat. Þetta hefur valdið varanlegum skemmdum á hornhimnu hjá nokkrum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun með Xalcom hjá mönnum.

Einkenni altækrar (systemic) ofskömmtnunar með timololi eru: Hægsláttur (bradycardia), lágþrýstingur, berkjukrampar og hjartastopp. Komi þessi einkenni fram skal veita viðeigandi meðhöndlun auk stuðningsmeðferðar. Rannsóknir hafa sýnt að timolol er ekki auðfjarlægt með skilun.

Burtséð frá augnertingu og blóðsókni í augnslímu eru engar aðrar aukaverkanir frá augum eða altækrar (systemic) aukaverkanir þekktar við ofskömmtnun með latanoprosti.

Meðferð

Ef latanoprost er tekið inn fyrir slysi geta eftirfarandi upplýsingar verið gagnlegar:

Meðferð: Magaskolun ef þörf krefur. Meðferð eftir einkennum. Latanoprost umbrotnar mikið í fyrstu umferð um lifur. Innrennsli 3 míkrogrömm/kg í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli engum einkennum, en 5,5-10 míkrogrömm/kg skammtur olli ógleði, kvíðverkjum, sundli, þreytu, hitaköstum og aukinni svitamyndun. Þessar aukaverkanir voru vægar til í meðallagi alvarlegar og gengu til baka án meðhöndlunar, innan 4 klst. frá því innrennsli var hætt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beta-blokkar, timolol í blöndum, ATC-flokkur: S01ED51.

Verkunarháttur

Í Xalcom eru tvö virk efni: Latanoprost og tímólólmaleat. Bæði efnin lækka hækkadan augnþrýsting en með ólíkum verkunarhætti og samanlögð verkun leiðir til lækunar augnþrýstings, umfram það sem gerist þegar efnin eru notuð hvort fyrir sig.

Latanoprost, er prostaglandín $F_{2\alpha}$ hliðstæða, sem er sértækur prostanóíð FP viðtakaörvi, sem lækkar augnþrýsting með því að auka útflæði augnvökva (aqueous humor). Helsti verkunarhátturinn er aukið útflæði úr æðahjúpi og hvítu (uveoscleral outflow). Einnig hefur verið greint frá nokkuð greiðara útflæði (minnkað útflæðisviðnám í bjálka (trabecular)) hjá mönnum. Latanoprost hefur engin marktæka verkun á myndun augnvökva, á blóð-augnvökvaþröskuldinn eða á blóðflæði innan auga.

Langtímameðferð með latanoprosti á augum apa, sem sætt höfðu linsuútdrætti (extracapsular lens extraction), hafði ekki áhrif á blóðæðar í sjónhimnu.

Sýnt hefur verið fram á þetta með flúræðamyndatöku (angiography). Latanoprost hefur ekki örvað flúrskímandi leka í afturhólfi í augum manna með gerviaugastein eftir meðferð í skamman tíma.

Timolol er beta-1 og beta-2 (ósértækur) blokki adrenvirkra viðtaka, sem hefur enga marktæka eigin adrenvirk, bein hjartavöðvabælandi eða himnustöðugleikaaukandi verkun. Timolol lækkar augnþrýsting með því að draga úr myndun augnvökva í brárþekju (ciliary epithelium).

Nákvæmur verkunarháttur er ekki þekktur en líklega er um að ræða hömlun á aukinni nýmyndun cAMP af völdum innrænnar beta-adrenvirktrar örvunar. Timolol hefur ekki reynst hafa marktæk áhrif á gegndræpi blóð-augnvökvaþröskuldsins fyrir plasmapróteinum. Eftir langtímameðferð hjá kanínum hafði timolol ekki áhrif á svæðisbundið blóðflæði í augum.

Lyfhrif

Verkun og öryggi

Í rannsóknum sem gerðar voru til að ákvarða skammtastærðir, hafði notkun Xalcom að meðaltali í för með sér marktækt meiri augnþrýstingslækkandi verkun yfir daginn (diurnal), samanborið við latanoprost og timolol gefið hvort um sig, einu sinni á sólarhring.

Í tveimur tvíblindum, klínískum, samanburðarrannsóknum sem stóðu í sex mánuði, voru augnþrýstingslækkandi verkun Xalcom borin saman við einslyfjameðferð með latanoprosti eða timololi, hjá sjúklingum sem voru með að minnsta kosti 25 mmHg augnþrýsting. Í kjölfar 2-4 vikna upphafsmeðferðar með timololi (augnþrýstingur lækkaði að meðaltali um 5 mmHg frá því sem hann var í upphafi meðferðar) náðist viðbótarlækkun á meðaltali augnþrýstings yfir daginn (diurnal) og var hún 3,1; 2,0 og 0,6 mmHg eftir 6 mánaða meðferð með Xalcom, latanoprosti og timololi (tvisvar sinnum á sólarhring), talið í sömu röð. Þessum rannsóknum var haldið áfram sem opnum rannsóknum í allt að 6 mánuði og augnþrýstingslækkandi verkun Xalcom hélst þann tíma.

Gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að augnþrýstingslækkandi verkun verði meiri ef skammtur er notaður að kvöldi en að morgni. Þrátt fyrir það á, áður en ráðlagt er hvenær sólarhringsins lyfið er notað, að taka tillit til lífstíls sjúklingsins og líkur á meðferðarfylgni þeirra.

Hafa ber í huga að komið geta upp tilfelli þar sem föst samsetning er ófullnægjandi. Niðurstöður klínískra rannsókna sýndu að í slíkum tilvikum getur notkun timolol tvisvar á sólarhring og latanoprost einu sinni á sólarhring samt sem áður verið árangursrík.

Verkun Xalcom hefst innan 1 klst. og hámarksverkun næst innan 6 til 8 klst. Eftir endurtekna skammta helst fullnægjandi augnþrýstingslækkandi verkun í allt að 24 klst. eftir lyfjagjöf.

5.2 Lyfjahvörf

Latanoprost

Frásog

Latanoprost er ísóprópylesterforlyf, sem er óvirkt sem slíkt, en eftir vatnsrof í latanoprostsýru, fyrir tilstilli esterasa í glæru, verður það líffræðilega virkt. Forlyfið frásogast vel í gegnum glærana og allt lyfið sem berst í augnvökvann, verður fyrir vatnsrofi þegar það fer um glærana.

Dreifing

Rannsóknir á mönnum benda til þess að hámarksþéttni í augnvökva, um það bil 15-30 ng/ml, náist um 2 klst. eftir gjöf latanoprosts eins og sér í auga. Eftir gjöf í auga hjá öpum dreifist latanoprost fyrst og fremst í forhólf augans, táru og augnlök.

Plasmaúthreinsun latanoprostsýru er 0,40 l/klst./kg og dreifingarrúmmál hennar er lítið, 0,16 l/kg, sem leiðir til þess að helmingunartími í plasma er stuttur, 17 mínútur. Eftir gjöf í auga er altækt (systemic) aðgengi latanoprostsýrunnar 45%. Latanoprostsýran er 87% bundin plasmapróteinum.

Umbrot og brotthvarf

Latanoprostsýran umbrotnar nánast ekkert í auganu. Aðalumbrot eiga sér stað í lifur. Aðalumbrotsefnin, 1,2-dinor og 1,2,3,4 tetranor umbrotsefnin, hafa enga eða mjög litla virkni í dýrarannsóknnum og skiljast aðallega út í þvagi.

Timolol

Frásog og dreifing

Hámarksþéttni timolols í augnvökva næst um það bil 1 klst. eftir dreypingu augndropa í augu. Hluti skammtsins frásogast út í blóðrás og 1 ng/ml hámarksþéttni í plasma næst 10-20 mínútum eftir gjöf eins augndropa í hvort auga daglega (300 míkrogrömm/sólarhring).

Umbrot

Helmingunartími timolols í plasma er um það bil 6 klst. Timolol umbrotnar mikið í lifur.

Brotthvarf

Umbrotsefnin skiljast út í þvagi ásamt svolitlu af óbreyttu timololi.

Xalcom

Lyfjahvörf og lyfhrif

Ekki sást neinar lyfjahvarfamilliverkanir latanoprosts og timolols enda þótt þéttni latanoprostsýru í augnvökva 1-4 klst. eftir gjöf Xalcom væri um tvöfalt meiri, samanborið við einlyfjameðferð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi beggja virku innihaldsefnanna, hvað varðar verkun á augu og altæka (systemic) verkun, er vel staðfest. Engra aukaverkana á augu eða altækra (systemic) aukaverkana varð vart hjá kaninum sem gefin var í auga stöðluð samsetning beggja efnanna eða voru gefnir samhliða í augu latanoprost augndropar og timolol augndropar, á forni lausna. Rannsóknir sem gerðar voru á hvoru efninu fyrir sig, hvað varðar lyfjafræðilegt öryggi, eiturverkanir á erfðafni og krabbameinsvaldandi verkun, leiddu ekki í ljós neina sérstaka hættu fyrir menn. Hjá kaninum hafði latanoprost ekki áhrif á það hve vel sár á glæru gróa, en timolol hafði hamlandi áhrif á ferlið í augum kanína og apa, þegar það var gefið oftar en einu sinni á sólarhring.

Ekki hefur verið sýnt fram á að latanoprost hafi nokkur áhrif á frjósemi karl- og kvenkyns rotta og ekki hefur verið sýnt fram á nokkur fósturskemmandi áhrif þess hjá rottum og kaninum. Engar eiturverkanir á fósturvísa sást hjá rottum eftir allt að 250 míkrokg/kg/sólarhring skammta í bláæð. Hins vegar hafði latanoprost eiturverkanir á fósturvísa og fóstur, sem einkenndust af síðbúnu endursogi (resorption) og fósturláti og skertri fósturþyngd, hjá kaninum sem gefinn var í bláæð 5 míkrokg/kg/sólarhring skammtur (um það bil 100-faldur ráðlagður skammtur) og þar yfir. Timolol sýndi engin áhrif á frjósemi karl- eða kvenrotta eða fósturskemmandi eiginleika hjá músum, rottum og kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Bensalkónklóríð

Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339i)

Tvínatríumfosfat, vatnsfrítt (E339ii)

Saltsýra (til að stilla pH 6,0)

Natríumhýdroxíð (til að stilla pH 6,0)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

In vitro rannsóknir hafa leitt í ljós að útfelling á sér stað þegar augndropum sem innihalda tímørsal er blandað saman við latanoprost. Séu slík lyf notuð samhliða Xalcom skulu minnst 5 mínútur líða milli þess sem lyfin eru notuð.

6.3 Geymsluþol

Órofin pakking: 3 ár.

Geymsluþol eftir að flátið hefur verið rofið: 4 vikur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofin pakking: Geymið í kæli (2-8°C).

Rofin pakking: Geymið við lægri hita en 25°C. Notið innan 4 vikna (sjá kafla 6.3).

Geymið glasið í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Dropaglas (5 ml) úr pólýetýleni með skrúftappa og öryggishettu úr pólýetýleni.

Hvert glas inniheldur 2,5 ml af augndropum, lausn.

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

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Öryggishettu skal fjarlægja fyrir notkun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/01/014/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2001.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. maí 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. júní 2024.