

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XALACOM göz damlası % 0.005 2.5 ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her mililitrede:

Etkin madde:

Latanoprost	50 µg
Timolol maleat	6.83 mg*

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür	200 µg
Disodyum fosfat, anhidr	2.89 mg
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat	6.39 mg
Sodyum klorür	4.10 mg
% 10 Hidroklorik asit	pH 6.0 için k.m.
% 10 Sodyum hidroksit	pH 6.0 için k.m.
Enjeksiyonluk su, k.m.	1.00 ml

*5 mg/ml timolol eşdeğeri.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

XALACOM berrak, renksiz çözeltilidir. Görünür partikül olmamalıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Beta-blokerler, prostaglandinler veya intraoküler basıncı azaltan diğer topikal ilaçlara yeterli yanıt vermeyen oküler hipertansiyonu ve açık-açılı glokomu olan hastalarda intraoküler basıncı düşürmede endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi :

Erişkinler için önerilen tedavi, hastalıktan etkilenmiş göz(ler)e günde bir kez, bir damla damlatılması şeklindedir.

Bir doz atlandığında, tedaviye, bir sonraki dozu önceden planlandığı zamanda uygulayarak devam edilmelidir. Latanoprostun günde 1 kereden fazla kullanılması göz tansiyonu düşürücü etkisini azalttığı bilindiğinden XALACOM günde bir kereden fazla kullanılmamalıdır.

XALACOM damlatılmadan önce kontakt lensler çıkartılmalıdır. Lensler 15 dakika sonra yeniden takılabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

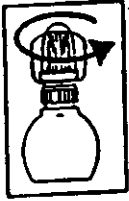
Nazolakrimal kanalın tıkanması ile veya göz kapağını iki dakika kapalı tutarak kullanımı, sistemik absorpsiyonu düşürür. Bu uygulama sistemik istenmeyen etkileri azaltıp, lokal etkiyi artırabilir.

Birden fazla göz damlası kullanılıyorsa, ilaçlar en az beş dakika arayla uygulanmalıdır.

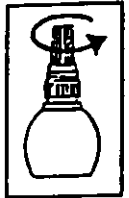
Uygulama şekli:

Göze damlatılarak aşağıdaki şekilde uygulanır.

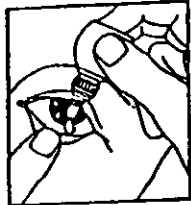
1. Ellerinizi yıkayınız ve rahat bir şekilde oturunuz ya da ayakta durunuz.
2. Şişenin dış kapağını çevirerek çıkartınız (Bu kapağı atabilirsiniz).



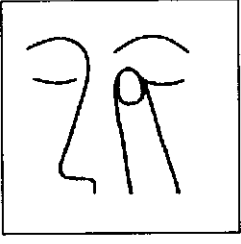
3. Şişenin koruyucu iç kapağını döndürerek açınız. Koruyucu kapak saklanmalıdır.



4. Parmağınızın uç bölümünü kullanarak, hasta gözünüzün alt göz kapağını aşağıya doğru yavaşça çekiniz.



5. Damlatıcının ucunu gözünüze yaklaştırın ancak gözünüze değdirmeyiniz.
6. Damlatıcıyı yavaşça sıkınız ve gözünüze sadece bir damla damlatınız. Daha sonra göz kapağını serbest bırakınız.
7. XALACOM kullanımından sonra, parmağınız ile gözünüzün kenarından burnunuza doğru aşağıdaki şekildeki gibi 2 dakika bastırınız. Bu latanoprost ve timololün vücudunuzun diğer bölümlerine geçişini engellemeye yardımcı olacaktır.



8. .Doktorunuz diğer gözünüze de uygulamanızı söyledi ise, ona da aynı şekilde uygulama yapınız.

9. Şişenin koruyucu iç kapağı ile şişeyi kapatınız.

● **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlardaki güvenilirlik ve etkililik saptanmadığından, XALACOM' un bu yaş grubunda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Doz erişkin dozu ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

● XALACOM aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir:

- Ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiyal astım veya bronşiyal astım hikayesinin de dahil olduğu reaktif havayolu hastalıkları.
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sinoatriyal blok, kalp pili ile kontrol altına alınamayan ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, belirgin kalp yetmezliği, kardiyojenik şok.
- XALACOM' un bileşiminde bulunan latanoprost, timolol maleat veya ürünün bileşimindeki maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sistemik etkiler

Diğer topikal uygulanan oftalmik ilaçlar gibi XALACOM göz damlası da sistemik olarak emilir. İlacın bileşiminde bulunan beta adrenerjik etkili timolole bağlı olarak, sistemik beta adrenerjik blokerlerle ortaya çıkan kardiyovasküler, pulmoner ve diğer advers etkilerle aynı tipte etkiler

görülebilmektedir. Topikal oftalmik kullanım sonrasında görülen sistemik advers olayların oranı sistemik kullanıma göre daha azdır.

Kardiyak bozukluklar:

Kardiyovasküler hastalıkları (koroner kalp hastalığı Prinzmetal anjina ve kalp yetmezliği gibi) ve hipotansiyonu olan hastalarda beta blokerler ile tedavi dikkatli değerlendirilmeli ve diğer aktif maddeler ile tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar, hastalığın kötüye gitmesi ve advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

İletim zamanına negatif etkilerinden dolayı beta blokörler, birinci derece kalp bloğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Timolol uygulamasını takiben, kardiyak reaksiyonlar ve nadir olarak kalp yetmezliğine bağlı ölüm vakaları bildirilmiştir.

Vasküler bozukluklar:

Periferik dolaşım bozukluğu/düzensizliği (Raynaud hastalığı veya Raynaud sendromunun ağır formları gibi) olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Solunum bozuklukları:

Bazı oftalmik beta blokörlerin kullanımı ile astım hastalarında bronkospazma bağlı ölüm ile sonuçlanan solunum reaksiyonları bildirilmiştir. XALACOM hafif/orta derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda dikkatli olarak ve sadece hastaya yararı, potansiyel riskin üzerinde ise kullanılmalıdır.

Hipoglisemi/diyabet

Beta blokerler, spontan hipoglisemiye eğilimli hastalarda veya labil diyabeti olanlarda, akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokerler ayrıca hipertrioidizm belirtilerini de maskeleyebilirler.

Korneal bozukluklar

Oftalmik beta blokörler göz kurululuğunu indükleyebilirler. Kornea ile ilgili hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer beta blokör ajanlar:

Timololün sistemik beta blokör ilaç alan hastalarda kullanılması halinde, intraoküler basınç üzerine veya sistemik beta blokaja bağlı olarak bilinen etkilerinde artış gözlemlenebilir. Hastanın cevabı yakinen takip edilmelidir. İki lokal beta blokörün bir arada kullanılması önerilmez.

Anafilaktik reaksiyonlar:

Beta blokerlerle tedavi sırasında, çeşitli alerjenlere karşı atopi hikayesi veya ciddi anafilaktik reaksiyon hikayesi olan hastalar, bu alerjenlerle tekrarlanan maruziyetlerle daha duyarlı hale gelebilir ve anafilaktik reaksiyonları tedavi etmek için uygulanan alışılmış adrenalin (epinefrin) dozlarına yanıt vermeyebilirler.

Koroidal ayrılma

Filtrasyon cerrahileri sonrasında aköz baskılayıcı tedavi (ör. timolol, asetazolamid gibi) uygulanmasıyla koroidde ayrılma bildirilmiştir.

Cerrahi anestezi

Beta-blokör oftalmik preparatlar adrenalinin sistemik beta agonist etkisini bloke edebilirler. Hastanın timolol kullandığı anestezi doktoruna bildirilmelidir.

Birlikte uygulanan tedaviler:

Timolol diğer ilaçlar ile etkileşebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İki lokal beta blokerin veya iki lokal prostaglandinin bir arada kullanılması önerilmez.

Oküler etkiler

Latanoprost, iristeki kahverengi pigmentin miktarını artırarak, zamanla göz rengini değiştirebilir. Latanoprost göz damlalarıyla edinilen deneyime benzer olarak, XALACOM ile bir yıla kadar tedavi edilen tüm hastaların %16-20'sinde artan iris pigmentasyonu görülmüştür (fotoğraflara dayanarak). Bu etki özellikle irisin yeşil-kahverengi, sarı-kahverengi veya mavi/gri-kahverengi gibi karışık renkli olduğu hastalarda gözlenmiştir ve irisin stromal melanositlerindeki melanin içeriğinin artmasına bağlıdır. Etkilenmiş gözde tipik olarak pupillaların çevresindeki kahverengi pigmentasyon merkezden periferine doğru genişler, ancak irisin tümü veya bir bölümü daha kahverengi bir görünüm alabilir. Latanoprostla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, göz renginin homojen mavi, gri, yeşil veya kahverengi olduğu hastalarda, iki yıllık tedavi süresince nadiren değişiklik gözlenmiştir. İris renk değişikliği yavaş oluşur ve birkaç aydan birkaç yıla kadar fark edilmeyebilir. Değişikliğin herhangi bir semptom veya patolojik değişikliğe neden olduğu saptanmamıştır.

Beş sene süreyle iris pigmentasyonunu değerlendirmek için yapılan bir klinik çalışmada, latanoprostun kullanımına devam edildiği zaman bile artmış pigmentasyondan dolayı advers sonuç olduğuna dair delil yoktur. Bu sonuçlar 1996'dan itibaren elde edilen pazarlama sonrası deneyimle uyumludur. Ayrıca, artmış iris pigmentasyonu gelişmesinden bağımsız olarak intraoküler basınç azalmaları benzerdir. Böylelikle, artmış iris pigmentasyonu gelişen hastalarda latanoprost ile tedaviye devam edilebilir. Bu hastalar düzenli olarak kontrol edilmeli ve klinik duruma göre gerekirse tedavi kesilmelidir.

Artmış iris pigmentasyonunun başlangıç tipik olarak tedavinin ilk yılı içinde, nadiren ikinci veya üçüncü yılında olur ve tedavinin dördüncü yılından sonra görülmez. İris pigmentasyonu gelişme hızı zamanla azalır ve beş yılda stabil olur. Artan pigmentasyonun etkisi beş yıldan sonraki dönemde değerlendirilmemiştir.

Tedavinin kesilmesini takiben kahverengi iris pigmentindeki artış devam etmez, ancak ortaya çıkmış olan renk değişikliği kalıcı olabilir.

İris üzerindeki ben ve çiller ise tedaviden etkilenmez.

Trabeküler ağ veya ön kamarada başka bir yerde pigment birikimi gözlenmemiştir, ancak hastalar düzenli olarak muayene edilmeli ve iris pigmentasyonunda artış ortaya çıkarsa tedavi kesilmelidir.

Tedavinin uygulamaya konulmasından önce hastalar, göz renginde değişiklik olabileceği

konusunda bilgilendirilmelidir. Tek taraflı tedavi, iki gözün kalıcı olarak birbirinden farklı renkte olmasına neden olabilir.

Enflamatuvar, neovasküler veya kronik açı kapanması glokomda, psö dofakik hastalardaki açık açılı glokomda ve pigmenter glokomda latanoprost ile klinik deneyim yoktur. Latanoprostun pupilla üzerinde etkisi yoktur veya azdır, ancak akut kapalı açılı glokom ataklarında klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, daha fazla deneyim elde edilinceye kadar XALACOM'un bu durumlarda dikkatli kullanılması önerilir.

Latanoprostla tedavi sırasında, kistoid maküler ödemin de dahil olduğu maküler ödem vakaları bildirilmiştir. Bu raporlar çoğunlukla afakik hastalarla, posterior lens kapsülünde yırtılma olan psö dofakik hastalarla veya maküler ödem açısından risk faktörü bulunan hastaları kapsamaktadır. XALACOM bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

XALACOM kullanımı ile ilişkili olarak geri dönüşümü olabilen göz kapağı derisinde koyulaşma bildirilmiştir.

XALACOM ile tedavi edilen gözün kirpiklerinde ve ayva tüylerinde tedrici değişiklikler olabilir; bu değişiklikler uzunluk, kalınlık, pigmentasyon ve kirpik veya vellus kıllarının sayısında artış ve kirpiklerin yanlış yönde büyümesidir. Kirpik değişiklikleri tedavi kesildikten sonra geri dönüşümlüdür.

Kontakt lens kullanımı

XALACOM, oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın kullanılan benzalkonyum klorür içerir. Benzalkonyum klorürün noktali keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açtığı bildirilmiştir; gözde iritasyona ve yumuşak kontak lenslerde renk kaybına neden olabilir. Yumuşak kontak lensler benzalkonyum klorürü absorbe edebileceğinden temasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Uygulamadan önce kontak lensler çıkartılmalı ve en az 15 dakika sonra takılmalıdır. Göz kuruluğu olan hastalarda veya korneanın risk altında olduğu koşullarda sık veya uzun süreli XALACOM kullanımı yakından izleme gerektirir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

XALACOM, herpetik keratit öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, aktif herpes simpleks keratiti olgularında ve özellikle prostaglandin analogları ile ilişkili yineleyen herpetik keratit öyküsü olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

XALACOM ile hiçbir spesifik ilaç etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

İki prostaglandin analogunun birlikte oftalmik uygulanmasını takiben intraoküler basınçta çelişkili yükselme olduğuna dair raporlar mevcuttur. Dolayısıyla, iki veya daha fazla prostaglandinin, prostaglandin analogunun veya prostaglandin türevlerinin kullanımı önerilmez.

Timolol ile CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, fluoksetin, paroksetin gibi) birlikte kullanıldığında sistemik beta blokaj etkisini (kalp hızında düşüş, depresyon) potansiyelize ettiği raporlanmıştır.

Halen bir oral beta adrenerjik bloker ajan almakta olan hastalara XALACOM verildiğinde intraoküler basınç üzerindeki etki veya sistemik beta blokajın bilinen etkileri kuvvetlenebileceğinden iki veya daha fazla topikal beta adrenerjik bloker ajanın birlikte kullanımı önerilmez.

Oftalmik beta-blokerlerin adrenaline eşzamanlı kullanılması halinde bazen midriazise neden olduğu bildirilmiştir.

Timolol içeren göz damlalarının oral kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjik blokörler, antiaritmikler (amiodaron dahil), dijital glikozidler, parasempatomimetikler ve guanetidin ile birlikte uygulanması halinde, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardiye yol açan aditif etki olasılığı vardır.

Beta blokerler alınırken, klonidinin ani kesilmesine karşı hipertansif reaksiyon kuvvetlenebilir.

Beta blokerler antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkilerini artırabilir. Beta blokerler hipoglisemi belirti ve semptomlarını maskeleyebilirler (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Fertilite:

Hayvan çalışmalarında, latanoprost ve timololün, kadın veya erkek fertilitesi üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Latanoprost:

Latanoprostun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Timolol:

Timololün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Timolol gebe kadınlarda sadece eğer gerçekten gerekli ise kullanılmalıdır. Sistemik emilimi düşürmek için bölüm 4.2 ye bakınız.

Beta blokörlerin kullanımı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda malformatif etki izlenmezken, beta blokörlerin oral yolla alımı sonucunda rahim içi büyüme geriliği için risk

gözlenmiştir. Ayrıca, doğum öncesi beta blokör alımı sonucu yeni doğanlarda beta blokaj (bradikardi, hipotansiyon, solunum baskılanması ve hipoglisemi gibi) bulgu ve belirtileri gözlenmiştir. Eğer doğum öncesinde XALACOM kullanılmış ise, yeni doğan, hayatının ilk günlerinde dikkatlice izlenmelidir.

Bu nedenlerle XALACOM gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

Laktasyon dönemi

Beta blokörler anne sütüne geçerler. Ancak timolol göz damlasının terapötik dozunun, yeni doğanda beta blokaj etkisi yaratacak miktarda anne sütüne geçmesi beklenmez. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2'ye bakınız.

Latanoprost ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu nedenle XALACOM emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında latanoprostun erkek ve dişi sıçanlarda üreme yeteneği üzerine etkisi görülmezken, tavşan ve sıçanlarda teratojenik potansiyeli olduğu görülmemiştir. Sıçanlara intravenöz yolla verilen 250 mikrogram/kg/gün'e kadar olan dozlarda embriyotoksisite görülmemiştir. Ancak latanoprost tavşanlara 5 mikrogram/kg/gün (klinik dozun yaklaşık 100 katı) ve daha yüksek dozlarda verildiğinde gecikmiş rezorpsiyon, düşük (aborsiyon) ve düşük doğum ağırlığı insidansında artışla karakterize embriyofetal toksisiteye neden olmuştur. Timolol ile sıçanlar üzerinde yapılan üreme ve fertilite çalışmalarında, dişi ve erkek sıçanların fertilitesi üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Göz damlasının damlatılması, diğer göz ilaçlarında da olduğu gibi, geçici olarak görme bulanıklığına neden olur. Bu durum geçinceye kadar, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Latanoprost için, yan etkilerin çoğu oküler sistemle ilgilidir. Latanoprostun önemli çalışmalarının uzun dönemli takiplerinde latanoprost kullanan hastaların %16-20'sinde kalıcı olabilen iris pigmentasyonunda artışı olduğu görülmüştür. Açık etiketli, 5 yıllık bir latanoprost güvenilirlik çalışmasında hastaların %33'ünde iris pigmentasyonu gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer oküler etkiler genellikle geçici ve ilaç uygulaması sırasında ortaya çıkmaktadır. Timolol için en ciddi advers olaylar sistemik olup bunlar bradikardi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, bronkospazm ve alerjik reaksiyonlardır.

Diğer topikal oftalmik ilaçlarda olduğu gibi timolol sistemik dolaşıma geçebilir. Bu durum sistemik beta blokörlerde görülen benzer yan etkilerin görülmesine neden olabilir. Sistemik advers etkilerin oranı, topikal oftalmik preparatlarda, sistemik alıma göre daha düşüktür. Listelenmiş advers reaksiyonlar oftalmik beta blokörler grup etkisi ile görülen advers etkileri de içermektedir.

XALACOM ile yapılan klinik çalışmalarda görülen tedavi ile ilgili advers olaylar sistem, organ sınıfı ve sıklık gruplandırmasına göre şu şekilde verilmiştir: (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Göz hastalıkları:

Çok yaygın: İriste pigmentasyon artışı

Yaygın: Gözde iritasyon (batma, yanma ve kaşınma dahil), göz ağrısı

Yaygın olmayan: Göz hiperemisi, konjonktivit, bulanık görme, gözyaşı salgılanmasında artış, blefarit, korneada bozulma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, kaşıntı

Aşağıdaki advers olaylar XALACOM' un bileşimindeki ilaçlar ile yapılan klinik çalışmalardan, spontan bildirimlerden ve mevcut literatürlerden elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

Latanoprost için bu advers olaylar şunlardır:

Enfeksiyon ve Enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Herpetik keratit

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Sersemlik, baş dönmesi.

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Kirpik ve vellus kıllarında değişiklikler (uzunluk, kalınlık, pigmentasyon, sayı artışı), punktat epiteliyal erezyonlar, periorbital ödem, irit/üveit, maküler ödem (afakik hastalar, lens arka kapsül yırtığı olan hastalar veya maküler ödem gelişme açısından risk faktörleri taşıdığı bilinen hastalar), kuru göz, keratit, kornea ödemi ve erezyonları, bazen gözde tahrişine neden olabilen kirpiklerin yanlış yöne uzaması, iris kisti, fotofobi, göz kapağı kıvrımının derinleşmesi ile sonuçlanan periorbital ve göz kapağı değişiklikleri

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Önceden hastalığı olanlarda anjınının şiddetlenmesi, çarpıntı.

Solunum sistemi, göğüs boşluğu ve medaistinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Astım, astımın kötüleşmesi, dispne.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Palpebral deri renginde koyulaşma.

Kas – iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Eklem ve kas ağrısı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı.

Timolol için bu advers olaylar şunlardır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker, lokalize ve yaygın döküntü, kaşıntı, anafilaktik reaksiyonlar dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirti ve bulguları.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipoglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Davranışlarda değişiklik, konfüzyon, halüsinasyon, anksiyete, disoryantasyon, gerginlik ve hafıza kaybını içeren ruhsal dengesizlik, depresyon, libido azalması, insomnia, kabus görme.

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Sersemlik, parestezi, serebral iskemi, serebrovasküler olay, myastenia gravis semptomlarının kötüleşmesi, bayılma, baş ağrısı.

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Oküler iritasyon belirti ve bulguları (yanma, batma, kaşıntı, sulanma, kızarıklık gibi), blefarit, keratit, görmeye bulanıklık, korneal duyarlılığın azalması, kuru göz, çift görme, pitoz, koroidal ayrılma (filtrasyon cerrahisini takiben), korneal erozyon.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, çarpıntı, ödem, aritmi, bradikardi, kardiyak arrest, kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği, atrioventriküler blok, kalp yetmezliği, anjina pektorisin kötüleşmesi.

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Klodikasyon, hipotansiyon, Raynaud fenomeni, soğuk el ve ayaklar.

Solunum, göğüs boşluğu, medaistinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bronkospazm (özellikle önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), dispne, öksürük, nazal konjesyon, pulmoner ödem ve solunum yetmezliği.

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bulantı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, tat alma duyusunda bozulma, kusma, karın ağrısı, retroperitoneal fibrozis.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Alopesi, psöriatik döküntü ve psöriazisin alevlenmesi, deri döküntüsü, pseudopemphigoid

Kas – iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Sispermik lupus eritromatozus, miyalji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Bilinmiyor: Seksüel fonksiyon bozukluğu, libido azalması, impotans, Peyronie hastalığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Asteni/yorgunluk, göğüs ağrısı, ödem

Ciddi kornea hasarı olan bazı hastalarda, fosfat içeren göz damlalarının kullanımına bağlı olarak korneal kalsifikasyon oluştuğu çok nadir rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda XALACOM' a bağlı doz aşımıyla ilgili veri yoktur.

Sistemik timolol doz aşımının semptomları: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve kalp durmasıdır. Bu semptomlar ortaya çıktığı takdirde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. In vitro olarak yapılan hemodiyaliz çalışmasında timololün kan plazmasından veya tüm vücuttan kolayca diyaliz edilemediğini gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada timololün kolayca diyaliz edilemediği gösterilmiştir.

Latanoprost ile doz aşımına bağlı olarak, göz iritasyonu ve konjonktiva hiperemisi dışında oküler veya sistemik bir yan etki bilinmemektedir.

Latanoprostun kazara içilmesi halinde, şu bilgiler faydalı olabilir: Tedavi: Gerekli ise gastrik lavaj. Semptomatik tedavi. Latanoprost karaciğerden ilk geçiş sırasında büyük oranda (% 90'dan fazlası) metabolize olur. Sağlıklı gönüllülerde 3 mikrogram/kg dozunda intravenöz infüzyon herhangi bir semptomu yol açmazken, 5.5-10 mikrogram/kg dozunda bulantı, abdominal ağrı, baş dönmesi, yorgunluk, sıcak basması ve terlemeye neden olmuştur. Bu etkiler hafif ila orta şiddette olup, infüzyonun sona ermesinden 4 saat sonra, tedaviye gerek olmadan ortadan kalkmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojik- beta bloker ajanlar- timolol, kombinasyonlar
ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

XALACOM iki aktif madde ihtiva eder: Latanoprost ve timolol maleat. Bu iki madde artmış intraoküler basıncı farklı etki mekanizmalarıyla düşürür ve her iki etkinin birleşmesi sonucunda,

intraoküler basınçta maddelerden biriyle tek başına elde edilebilenden daha fazla bir düşme sağlanabilir.

Latanoprost:

Bir prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan latanoprost, aköz hümörün dışa akışını artırarak göz içi basıncı düşüren, selektif bir prostanoid FP reseptör agonistidir. Başlıca etki mekanizması uveoskleral dışa akımı artırmadır. Buna ek olarak insanlarda, trabeküler dışa akım direncini düşürerek dışa akımın kolaylaşmasını bir miktar artırdığı da bildirilmiştir. Latanoprostun, aköz hümör üretimi, kan-aköz hümör bariyeri veya göziçi kan dolaşımı üzerinde belirgin etkisi yoktur. Ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu geçirmiş maymun gözlerinde latanoprost ile kronik tedavi, floresein anjiyografisi ile yapılan belirlemeye göre retinal kan damarlarını etkilememiştir. Latanoprost, kısa süreli tedavi sırasında psödo fakik insan gözlerinin arka segmentinde floresein sızıntısını indüklememiştir.

Timolol:

Non-selektif bir β -1 ve β -2 adrenerjik reseptör blokeri olan timolol, intrinsik sempatomimetik etkisi, doğrudan miyokard üzerinde depresan etkisi veya membran-stabilizasyonu etkisi bulunmayan bir ajandır. Timolol, siliyer epitelde aköz hümör üretimini azaltarak intraoküler basıncı düşürür. Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, endojen beta-adrenerjik stimülasyonun neden olduğu siklik AMP sentez oranındaki artışı baskılaması olasıdır. Timololun kan-aköz hümör bariyerinin plazma proteinlerine karşı permeabilitesini belirgin olarak etkilemediği bulunmuştur. Tavşanlarda, kronik tedaviden sonra timololun bölgesel oküler kan akışı üzerinde etkisi olmamıştır.

Bronşlarda ve bronşiyollerde beta adrenerjik reseptör blokajı, karşı koyulmamış parasempatik aktivite kaynaklı olarak artan solunum yolu direncine neden olur. Astım veya diğer bronkospastik koşulların bulunduğu hastalarda böyle bir etki potansiyel olarak tehlikelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Timolol maleat oftalmik çözeltisi göze topikal olarak uygulandığında, glokom eşlik etsin ya da etmesin, yüksek ve normal intraoküler basıncı azaltma etkisine sahiptir. Yüksek intraoküler basınç, glokomatöz görüş alanı kaybının patogenezinde önemli bir risk faktörüdür. İntraoküler basınç düzeyi arttıkça, glokomatöz görüş alanı kaybı ve optik sinir hasarı olasılığı da artar.

Timolol maleatın oküler hipotansif etkisinin tam mekanizması şu an için net bir şekilde belirlenmemiştir. İnsanlar üzerinde yapılan tonografi ve florofotometri çalışmaları, baskın etkisinin düşük sıvı oluşumuyla ilgili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda dışa akımda hafif bir artış da gözlenmiştir.

Klinik etkiler

Doz bulma çalışmalarında, günde bir kez monoterapi olarak uygulanan latanoprost ve timolole göre XALACOM ortalama günlük intraoküler basınçta anlamlı ölçüde daha büyük düşüşler oluşturmuştur. İyi kontrollü, çift maskeli altı aylık iki klinik çalışmada, intraoküler basıncı en az 25 mm Hg veya üzeri olan hastalarda XALACOM' un intraoküler basınç düşürücü etkisi latanoprost ve timolol monoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Timolol ile 2-4 haftalık alıştırma süresinin ardından (çalışmaya kayıttan itibaren intraoküler basınçtaki ortalama düşüş 5 mm Hg), 6 aylık tedaviden sonra ortalama diurnal günlük intraoküler basınç değerlerinde XALACOM, latanoprost ve timolol (günde iki kez) için sırasıyla 3.1, 2.0 ve 0.6 mm Hg' lık ilave azalmalar

gözlenmiştir. XALACOM' un intraoküler basıncı düşürücü etkisi, bu çalışmaların 6 aylık açık etiketli uzatma döneminde korunmuştur.

Mevcut veriler, akşam dozunun intraoküler basıncı düşürmede sabah dozundan daha etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, gerek sabah gerekse akşam dozlaması için bir öneride bulunurken, hastanın yaşam tarzı ve uyumluluk olasılıkları yeterince dikkate alınmalıdır.

Sabit kombinasyonun etkililiğinin yetersiz olması durumunda, çalışmalardan elde edilen sonuçların ayrı ayrı günde iki kez timolol ve günde bir kez latanoprost uygulamasının kullanılmasının da etkili olabileceğini gösterdiği akılda tutulmalıdır.

XALACOM' un etki başlangıcı bir saat içindedir ve maksimum etki altı ila sekiz saat içinde meydana gelir. Birkaç günlük uygulamadan sonra yeterli intraoküler basıncı düşürücü etkinin 24 saate kadar devam ettiği kanıtlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

XALACOM' un etkisi 1 saat içinde başlar ve maksimum etki 6 – 8 saat içinde ortaya çıkar. Tekrarlayan tedavi sonrasında, intraoküler basıncı düşürücü etkinin, dozu takiben 24 saate kadar devam ettiği gösterilmiştir.

Monoterapi ile karşılaştırıldığında latanoprost-timolol maleat uygulamasından 1 ila 4 saat sonra aköz hüümördeki latanoprost asidinin konsantrasyonu yaklaşık iki kat yüksek olmasına karşın, latanoprost ile timolol maleat arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Latanoprost

Emilim:

Latanoprost kendi başına inaktif olan, fakat korneadaki esterazlarla hidrolizi sonucunda asit formuna dönüşerek biyolojik olarak aktif özellik kazanan bir izopropil ester ön ilacıdır. Ön ilaç formundaki latanoprost korneadan iyi absorbe olur ve aköz hüümöre geçen ilacın tümü, korneadan geçiş sırasında hidrolize uğrar. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, aköz hüümörde yaklaşık 15-30 ng/ml olan maksimum konsantrasyona, latanoprostun tek başına topikal uygulamasından 2 saat sonra erişilmiştir.

Dağılım:

Latanoprost asidinin plazma klerensi 0.40 l/s/kg olup, dağılım hacmi düşüktür (0.16 l/kg). İnsanlarda dağılım hacmi 0.16 ± 0.02 L/kg'dır. Lokal uygulamadan sonra latanoprostun asit formu aköz hüümörde ilk dört saatte ve plazmada ise sadece ilk saatte ölçülebilir. Latanoprostun asidi plazma proteinlerine %87 oranında bağlanır. Maymunlarda topikal uygulama sonrasında latanoprost esasen ön segmente, konjunktivaya ve göz kapaklarına ulaşmıştır. Maymunlarda topikal uygulamadan sonra latanoprost öncelikle ön segmente, konjunktivaya ve göz kapaklarına dağılır.

Biyotransformasyon:

Bir izopropil ester pro-ilacı olan latanoprost, korneada esterazlar tarafından biyolojik olarak aktif aside hidrolize edilir. Topikal uygulamadan sonra aktif asidin biyoyaralanımı %45'dir. Latanoprost asidi gözde pratik olarak metabolize olmaz. Metabolizma esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Latanoprostun sistemik dolaşıma ulaşan aktif asidi, esasen karaciğer tarafından yağ asidi β -oksidasyonu aracılığıyla 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor metabolitlerine metabolize edilir. Hayvan çalışmalarında, başlıca metabolitleri olan 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor metabolitlerinin hemen hiç biyolojik etkinliğe sahip olmadıkları gösterilmiştir.

Eliminasyon:

Hem intravenöz hem de topikal uygulama sonrasında, latanoprostun asit formunun insan plazmasından eliminasyonu hızlıdır ($t_{1/2} = 17$ dak). Sistemik klerensi yaklaşık 7 ml/dak/kg'dır. Hepatik β -oksidasyonu takiben, metabolitler başlıca böbrekler yoluyla elimine edilir. Topikal ve intravenöz dozdan sonra, uygulanan dozun sırasıyla % 88 ve % 98'i idrarda bulunur.

Timolol

Emilim:

Göz damlasının topikal uygulamasından yaklaşık 1 saat sonra, timolol aköz hümorede maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Dozun bir bölümü sistemik olarak absorbe edilir.

Dağılım:

Her bir göze günde bir damla (300 mikrogram / gün) topikal uygulamadan 10-20 dakika sonra 1 ng/ml düzeyindeki maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Timolol büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Metabolitler, metabolize olmamış timololle birlikte idrarla atılırlar.

Eliminasyon:

Timololün plazma yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir.

Farmakokinetik ilişkiler

XALACOM uygulamasından 1-4 saat sonra aköz hümoredeki latanoprost asidi konsantrasyonları, monoterapiye kıyasla iki kat daha yüksek olmaya eğilimliyse de, latanoprost ve timolol arasında farmakokinetik bir etkileşme gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Xalacom' un bileşenlerini oluşturan latanoprost ve timolol' ün güvenlilik profilleri iyi bilinmektedir. Tavşanlarda latanoprost ve timololün oftalmik solusyonlarının sabit kombinasyon şeklinde veya bileşenlerin ard arda kullanılması sonrası oküler veya sistemik advers olay gelişmemiştir. Timolol ve latanoprostun her biri ile yapılan güvenlilik farmakolojisi, genotoksitesi ve karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir zararı olmadığını göstermiştir. Göze günde birden fazla latanoprost uygulanması korneal yara iyileşmesini tavşanlarda

etkilemezken, timolol uygulanması tavşan ve maymun gözlerinde korneal yara iyileşmesini inhibe etmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Disodyum fosfat, anhidr
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Sodyum klorür
% 10 Hidroklorik asit
% 10 Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su, k.m.

6.2 Geçimsizlikler

In vitro olarak yapılan çalışmalar, tiomersal içeren göz damlalarının XALACOM ile karıştırılması sonucu çökeltiler oluşabileceğini göstermiştir. Bu tür göz damlaları XALACOM ile birlikte kullanıldığında, damlaların en az 5 dakika aralıklarla uygulanması gerekir.

6.3. Raf ömrü

Şişe açılmadan önce: 24 ay.
Şişe açıldıktan sonra: 4 hafta.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Şişe açılmadan önce 2-8 °C arasında buzdolabında, ışıktan koruyarak saklayınız.
Şişe açıldıktan sonra 25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, sarı plastik burgulu kapaklı, saydam renkli, kendinden damlalıklı, beyaz etiketli, yarı saydam plastik şişede 2.5 ml (1 adet).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

117/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.06.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ