



## PRODUKTRESUMÉ

for

### Xalcom, øjendråber, opløsning

**0. D.SP.NR.**  
20888

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Xalcom

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
1 ml opløsning indeholder latanoprost 50 mikrogram/ml og timololmaleat 6,8 mg/ml svarende til timolol 5,0 mg/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml

Dinatriumphosphat (E339ii)

Natriumdihydrogenphosphat monohydrat (E339i) (indeholder totalt 6,3 mg/ml phosphat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Øjendråber, opløsning  
Opløsningen er en klar, farveløs væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
Xalcom er indiceret til reduktion af intraokulært tryk hos voksne patienter (herunder ældre) med åbenvinkel glaukom og okulær hypertension, som reagerer utilstrækkeligt på topikale betablokkere eller prostaglandin analoger.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne (inklusive ældre):*

Den anbefalede behandling er 1 øjendråbe i det/de angrebne øje/øjne en gang daglig.

Hvis en dosis glemmes, bør behandlingen fortsætte med den næste planlagte dosis.

Den daglige dosis bør ikke overskride 1 dråbe i det/de angrebne øje/øjne.

### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Xalcom er ikke fastlagt hos børn og unge.

### Administration

Kontaktlinser bør tages ud inden drypning af øjnene og kan isættes igen 15 minutter efter drypning (se pkt. 4.4).

Såfremt der anvendes mere end et topikalt øjenpræparat, bør lægemidlerne administreres med mindst 5 minutters mellemrum.

Ved nasolakrimal okklusion eller lukning af øjenlågene i 2 minutter reduceres den systemiske absorption. Dette kan medføre et fald i forekomsten af systemiske bivirkninger og forøget lokal aktivitet.

## **4.3 Kontraindikationer**

Xalcom er kontraindiceret til patienter med:

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Reaktiv luftvejssygdom herunder astma bronchiale eller astma bronchiale i anamnesen, svær kronisk obstruktiv lungesygdom.
- Sinusbradykardi, syg sinussyndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, der ikke kontrolleres med pacemaker. Åbenlyst hjertesvigt, kardiogent shock.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Systemisk virkning

Ligesom for andre lokalt administreret oftalmologiske lægemidler kan Xalcom absorberes systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof timolol kan der forekomme de samme typer af kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For reduktion af den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

### Hjertesygdomme

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og i hypotensionsbehandling bør behandling med betablokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre aktive substanser bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære lidelser bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

På grund af dets negative effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

Der har været rapporteret påvirkninger af hjertet, og i sjældne tilfælde død i forbindelse med hjertesvigt, efter administration af timolol.

#### Vaskulære sygdomme

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser / -lidelser (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

#### Respiratoriske sygdomme

Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere.

Xalcom bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

#### Hypoglykæmi/diabetes

Betablokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hyperthyroidisme.

#### Korneale sygdomme

Oftalmologiske betablokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

#### Andre betablokkere

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk betablokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk betablokker. Reaktionen hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale betaadrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med betablokkere kan patienter, med atopi eller svær anafylaksi overfor forskellige allergener i anamnesen, reagere kraftigt på gentaget eksponering for sådanne allergener og ikke respondere på den typiske dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

#### Choroidalløsning

Choroidalløsning har været rapporteret ved samtidig administration af vandig tryksænkende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

#### Kirurgisk anæstesi

Betablokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemisk beta-agonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

#### Samtidig behandling med andre lægemidler

Timolol kan interagere med andre lægemiddelstoffer (se pkt. 4.5).

*Andre prostaglandinanaloger:*

Samtidig brug af to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater anbefales ikke (se pkt. 4.5).

*Farveændring i iris:*

Latanoprost kan gradvist ændre øjenfarven ved at øge mængden af brunt pigment i iris. Ligesom med latanoprost øjendråber er pigmentforøgningen set hos 16-20 % af alle patienter i løbet af 1 års behandling med Xalcom (vist ved fotografier). Denne effekt er overvejende set hos patienter, hvor iris har en blandet farve, f.eks. grøn-brun, gul-brun eller blå/grå-brun. Farveændringen skyldes et øget indhold af melanin i stromamelanocytterne i iris. Den brune pigmentering omkring pupillen breder sig typisk koncentrisk mod periferien af det behandlede øje, men hele iris eller dele af denne kan blive mere brunlig. Hos patienter med homogene blå, grå, grønne eller brune øjne er ændringen kun sjældent set i løbet af 2 års behandling med latanoprost i kliniske forsøg.

Farveændringen af iris indtræffer langsomt og er måske ikke synlig i adskillige måneder til år. Farveændringen har hidtil ikke været forbundet med symptomer eller patologiske ændringer.

Der er ikke iagttaget yderligere stigning af brunt pigment i iris efter behandlingens ophør, men den opnåede farveændring kan være permanent.

Hverken naevi eller pletter på iris er blevet påvirket af behandling.

Akkumulation af pigment i trabekelværket eller andetsteds i forkammeret er ikke iagttaget, men patienter bør undersøges regelmæssigt. Afhængigt af den kliniske situation kan behandlingen seponeres, hvis øget irispigmentering forekommer.

Før behandlingen indledes, bør patienterne informeres om muligheden for ændring af øjenfarven. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromi.

*Ændringer i øjenlåg og øjenvipper:*

Der er set mørkfarvning af huden på øjenlågene, som kan være reversible, ved brug af latanoprost.

Latanoprost kan gradvis ændre øjenvipper og vellushår i det behandlede øje. Disse ændringer omfatter øget længde, tykkelse, pigmentering og antal af vipper eller hår samt ændret vækstretning af øjenvipper. Ændringer i øjenvipper er reversible, når behandling seponeres.

*Glaukom:*

Der er ingen dokumenteret erfaring med latanoprost ved inflammatorisk, neovaskulær eller kronisk snævertvinklet glaukom, ved åbenvinkel glaukom hos pseudophakiske patienter og ved pigmentglaukom. Latanoprost har ingen eller kun ringe virkning på pupillen, men der er ingen dokumenteret erfaring ved akutte anfald af snævertvinklet glaukom. Det anbefales derfor, at Xalcom bruges med forsigtighed ved disse tilstande, indtil mere erfaring er opnået.

#### *Herpetisk keratitis:*

Xalcom bør anvendes med forsigtighed til patienter med herpetisk keratitis i anamnesen og bør undgås i tilfælde af aktiv herpes simplex keratitis. Xalcom bør desuden undgås til patienter med tidligere tilbagevendende herpetisk keratitis specifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

#### *Maculaødem:*

Maculaødem, inklusiv cystoidt maculaødem, er rapporteret ved behandling med latanoprost. Disse tilfælde er hovedsagligt forekommet hos aphakiske patienter, hos pseudophakiske patienter med en iturevet baglinsekapsel eller hos patienter med erkendt risiko for maculaødem. Xalcom bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

#### *Konserveringsmiddel:*

Xalcom indeholder benzalkoniumchlorid, der ofte anvendes som konserveringsmiddel i øjenprodukter. Benzalkoniumchlorid kan forårsage punktatkeratopati og/eller toksisk ulcerativ keratopati, øjenirritation. Tæt overvågning er påkrævet ved hyppig eller langvarig anvendelse af Xalcom til patienter med tørre øjne eller tilstande med beskadiget hornhinde.

#### *Kontaktlinser:*

Kontaktlinser kan absorbere benzalkoniumchlorid, som er kendt for at misfarve bløde kontaktlinser. Kontaktlinser bør derfor tages ud inden øjnene dryppes. Kontaktlinserne kan isættes igen efter 15 minutter (se pkt. 4.2).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Specifikke interaktionsundersøgelser med andre lægemidler er ikke udført med Xalcom.

Der er rapporteret paradoksale stigninger i det intraokulære tryk efter samtidig brug af 2 prostaglandinanaloger. Det anbefales derfor ikke at bruge 2 eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater samtidigt.

Effekterne er potentielt additive med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere med orale calciumkanalblokkere, beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalis glycosider, parasymptomimetika, guanethidin.

Forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6 hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk betablokering kan potenseres, når Xalcom gives til patienter, som allerede er i behandling med en oral beta-adrenerg blokker. Anvendelse af 2 eller flere topikale beta-adrenerge blokkere anbefales ikke.

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis ved samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (ephinephrin).

Den hypertensive reaktion ved pludselig seponering af clonidin kan forstærkes, når der tages betablokkere.

Betablokkere kan øge antidiabetikas hypoglykæmiske effekt. Betablokkere kan tilsløre tegnene og symptomerne på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

## 4.6 **Graviditet og amning**

### Graviditet

#### *Latanoprost*

Der er ingen fyldestgørende data vedrørende brug af latanoprost til gravide kvinder.

Dyreundersøgelser har vist reproduktions-toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

#### *Timolol*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af timolol hos gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når betablokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos den nyfødte, når betablokkere har været administreret frem til fødslen. Hvis Xalcom administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første dage af livet.

Som konsekvens heraf bør Xalcom ikke bruges under graviditet (se pkt. 5.3).

### Amning

Betablokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det ikke sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Latanoprost og dets metabolitter kan passere over i modermælken. Xalcom bør derfor ikke anvendes af ammende kvinder.

### Fertilitet

Dyreundersøgelser viser, at hverken latanoprost eller timolol påvirker fertiliteten hos han- eller hunde.

## 4.7 **Virksomheder på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Xalcom kan have en mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som for andre øjenpræparater kan inddrykning af øjendråber forårsage forbigående sløring af synet. Indtil dette er gået over, bør patienter ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 **Bivirkninger**

Hovedparten af latanoprosts bivirkninger relaterer sig til øjnene. Data fra et pivotalt forlængelsesforsøg med Xalcom viser at 16-20 % af patienterne udvikler øget iris pigmentering, som kan blive permanent. I et åbent 5-års sikkerhedsforsøg med latanoprost

udviklede 33 % af patienterne iris pigmentering (se pkt. 4.4). Andre øjenbivirkninger var generelt forbigående og forekom i forbindelse med drypning. De alvorligste bivirkninger set med timolol var af systemisk natur og omfattede bradykardi, arrhytmi, kongestiv hjertesvigt, bronkospasme og allergiske reaktioner.

Som andre topikalt administrerede oftalmologiske præparater absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration. De nævnte bivirkninger omfatter reaktioner set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere.

Behandlingsrelaterede bivirkninger set i kliniske forsøg med Xalcom er listet herunder. Bivirkningerne er anført frekvens: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Skema 1: Bivirkninger set i kliniske forsøg med Xalcom

System organklasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Nervesystemet			Hovedpine
Øjne	Øget irispigmentering	Øjensmerte, øjenirritation (herunder stikken, brændende fornemmelse, kløe, følelse af at have noget i øjet)	Kornealidelser, konjunktivitis, blepharitis, øjenhyperemi, sløret syn, øget tåreflåd
Hud og subkutane væv			Hududslæt, pruritus

Yderligere bivirkninger er rapporteret efter brug af Xalcoms enkeltkomponenter, enten i kliniske forsøg, som spontane rapporter eller i litteraturen.

For latanoprost ses:

Skema 2: Latanoprost

System organklasse	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Herpetisk keratitis
Nervesystemet	Svimmelhed
Øjne	Ændringer af øjenvipperne og vellushår (øget længde, tykkelse, pigmentering og antal øjenvipper), punktformet erosion af epitelet, periorbital ødem, iritis, uveitis, maculaødem herunder cystoid maculaødem, tørre øjne, keratitis, korneaødem, korneaerosion, øjenvipper som vokser i forkert retning og lejlighedsvis giver øjenirritation, iriscyste, fotofobi,

<b>System organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
	periorbital- og øjenlågsforandringer hvilket giver dybere øjenlågssulcus, lokale hudforandringer på øjenlågene, pseudoemphigoid i okulær konjunktiva <sup>+</sup> , mørkfarvning af huden på øjenlågene
Hjerte	Angina, ustabil angina, palpitationer
Luftveje, thorax og mediastinum	Astma, forværret astma, dyspnø
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ledsmerter, muskelsmerter.
Almene symptomer og forstyrrelser på administrationsstedet	Brystmerter

<sup>+</sup> er potentielt relateret til konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid.

Skema 3: Timololmaleat (okulær administration)

<b>System organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Immunsystemet	Systemiske allergiske reaktioner herunder anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria, lokalt og generaliseret udslæt, pruritus
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi
Psykiske forstyrrelser	Hukommelsestab, insomni, depression, mareridt, hallucinationer
Nervesystemet	Cerebrovaskulære hændelser, cerebral iskæmi, svimmelhed, mere udtalte symptomer på myasthenia gravis, paræstesi, hovedpine, synkope.
Øjne	Choroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4), korneaerosion, keratitis, diplopi, nedsat følsomhed i kornea, symptomer på øjenirritation (f.eks. brænden, svien, kløe, tåreflåd, rødme), tørre øjne, ptose, blefaritis, sløret syn
Øre og labyrint	Tinnitus
Hjerte	Hjertestop, hjertesvigt, atrioventrikulært blok, venstresidig hjerteinsufficiens, brystmerter, arytmie, bradykardi, ødem, palpitationer
Vaskulære sygdomme	Kolde hænder og fødder, hypotension, Raynauds' syndrom
Luftveje, thorax og mediastinum	Bronkospasme (fortrinsvis hos patienter med præ-eksisterende bronkospatisk lidelse), hoste, dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter, opkastning, diarré, mundtørhed, smagsforstyrrelser, dyspepsi, kvalme
Hud og subkutane væv	Hududslæt, psoriasislignende udslæt, forværring af psoriasis, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi
Det reproduktive system og mammae	Seksuel dysfunktion, nedsat libido



System organklasse	Bivirkning
Almene symptomer og forstyrrelser på administrationsstedet	Asteni, træthed

Tilfælde af corneal forkalkning er i meget sjældne tilfælde blevet indberettet i forbindelse med brugen af øjendråber der indeholder fosfat. Hos nogle patienter har dette givet signifikante skader på hornhinden.

#### **Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

#### **4.9 Overdosering**

Der er ingen data tilgængelige med hensyn til overdosering af Xalcom hos mennesker.

##### *Symptomer*

Systemiske overdoseringssymptomer af timolol er: bradykardi, hypotension, bronkospasmer og hjertestop.

Bortset fra øjenirritation og konjunktival hyperæmi kendes ingen andre okulære eller systemiske bivirkninger ved overdosering af latanoprost.

##### *Behandling*

Hvis der opstår symptomer på overdosering, skal behandlingen være symptomatisk og understøttende.

Ved utilsigtet oral indtagelse, kan følgende information være nyttig:

Undersøgelser har vist, at det er svært at fjerne timolol ved dialyse. Maveskyllning om nødvendigt. Latanoprost har en stor *first pass* metabolisme i leveren. Intravenøs infusion af 3 mikrogram/kg hos raske frivillige gav ingen symptomer, men en dosis på 5,5-10 mikrogram/kg gav kvalme, mavesmerter, svimmelhed, træthed, hedeure og svedtendens. Disse tilfælde var milde til moderate i sværhedsgrad og forsvandt uden behandling indenfor 4 timer efter ophør af infusionen.

#### **4.10 Udlevering**

B

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

S 01 ED 51

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

#### Virkningsmekanisme

Xalcom består af 2 komponenter: latanoprost og timololmaleat. Begge stoffer sænker forhøjet intraokulært tryk ved forskellige virkningsmekanismer. Den kombinerede effekt resulterer i en ekstra reduktion af det intraokulære tryk sammenlignet med de respektive stoffer hver for sig.

Latanoprost, en prostaglandin  $F_{2\alpha}$  analog, er en selektiv prostanoid FP receptor agonist, som reducerer det intraokulære tryk ved at øge kammervandsafløbet. Hovedvirkningsmekanismen er et øget uveoscleralt afløb. Yderligere er der rapporteret om et lettere afløb (reduktion i trabeculær afløbsmodstand) hos mennesker. Latanoprost har ingen signifikant virkning på produktionen af kammervand, blod-kammervand barrieren eller på den intraokulære blodcirkulation. Kronisk latanoprostbehandling af abeøjne, der har gennemgået ekstrakapsulær linseekstraktion, påvirkede ikke blodkarrene i retina. Dette blev påvist ved fluorescein angiografi. Under kortidsbehandling har latanoprost ikke induceret fluorescein lækage i det bagerste kammer i pseudophakiske humane øjne.

Timolol er en beta-1 og beta-2 adrenerg (ikke-selektiv) receptorblokker, som ikke har signifikant egentlig sympatomimetisk, direkte myokardiedepressiv eller membranstabiliserende aktivitet. Timolol sænker det intraokulære tryk ved at reducere produktionen af kammervand i det ciliære epitel.

Den præcise virkningsmekanisme er ikke nøjagtig fastlagt, men det er sandsynligt, at der sker en hæmning af den øgede syntese af cyklisk AMP forårsaget af endogen beta-adrenerg stimulation. Timolol har ingen signifikant virkning på blod-kammervand barrierens permeabilitet for plasmaproteiner. Hos kaniner havde kronisk behandling med timolol ingen effekt på den lokale okulære blodgennemstrømning.

#### Farmakodynamiske forhold

##### *Kliniske virkning og sikkerhed*

I forsøg, der skulle fastlægge dosis, sænkede Xalcom det gennemsnitlige daglige intraokulære tryk signifikant mere end latanoprost og timolol administreret en gang daglig som monoterapi. I 2 velkontrollerede, dobbelt blinde 6 måneders kliniske forsøg blev Xalcoms reducerende effekt på det intraokulære tryk sammenlignet med latanoprost og timolol i monoterapi på patienter med et intraokulært tryk på mindst 25 mmHg. Efter en 2-4 ugers run-in periode med timolol (gennemsnitlig sænkning af det intraokulære tryk med 5 mmHg fra inklusion) blev en yderligere sænkning af det intraokulære tryk observeret efter 6 måneders behandling med Xalcom, latanoprost og timolol (2 gange daglig) på hhv. 3,1, 2,0 og 0,6 mmHg. Xalcoms reducerende effekt på det intraokulære tryk blev bibeholdt i 6 måneder i åbne forlængelser af disse forsøg.

Data fra kliniske forsøg viser, at dosering om aftenen kan resultere i en mere effektiv reduktion af det intraokulære tryk end dosering om morgenen. Inden en eventuel

rekommendation om enten morgen- eller aftendosering gives, bør der tages hensyn til patientens livsstil og compliance.

Det bør bemærkes, at der kan være tilfælde, hvor den faste kombination er utilstrækkelig. I disse tilfælde har resultater af kliniske forsøg vist, at administration af timolol 2 gange daglig og latanoprost 1 gang daglig stadig kan være effektiv.

Xalcom begynder at virke indenfor en time og har maksimal effekt indenfor 6-8 timer. Adækvat intraokulær tryksænkende effekt opretholdes i op til 24 timer efter gentagne behandlinger.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### *Latanoprost*

#### Absorption

Latanoprost er et isopropylester prodrug, som i sig selv er inaktivt. Latanoprost bliver i cornea hydrolyseret af esterase til den biologisk aktive latanoprost-syre. Prodruset absorberes godt gennem cornea, og alt lægemiddelstof, der passerer over i kammervandet, hydrolyseres ved passagen gennem cornea.

#### Distribution

Studier med topikal administration af latanoprost hos mennesker tyder på, at den maksimale koncentration i kammervandet, ca. 15-30 ng/ml, nås efter ca. 2 timer. Efter topikal applikation hos aber fordeles latanoprost primært i forreste kammer, bindehinder og øjenlåg.

#### Biotransformation og elimination

Latanoprost-syren har en plasma clearance på 0,4 l/time/kg og et lille fordelingsvolumen, 0,16 l/kg, hvilket resulterer i en kort plasmahalveringstid, 17 minutter. Efter topikal okulær administration er den systemiske biotilgængelighed af latanoprost-syren 45%. Latanoprost-syren har en plasmaproteinbinding på 87%.

Der er stort set ingen metabolisme af latanoprost-syren i øjet. Hovedmetabolismen foregår i leveren. I dyrestudier udviser hovedmetabolitterne, 1,2-dinor og 1,2,3,4-tetranor metabolitterne, ingen eller kun svag biologisk aktivitet, og metabolitterne udskilles primært via urinen.

### *Timolol*

#### Absorption og distribution

Den maksimale timolol koncentration i kammervandet nås ca. 1 time efter topikal administration af øjendråber. En del af dosis absorberes systemisk, og efter topikal administration af en øjendråbe i hvert øje en gang daglig (300 mikrogram/dag) nås efter 10-20 minutter maksimum plasmakoncentrationen, 1 ng/ml.

#### Biotransformation

Plasmahalveringstiden for timolol er ca. 6 timer. Timolol bliver i stor udstrækning metaboliseret i leveren.

## Elimination

Metabolitterne udskilles via urinen sammen med noget uomdannet timolol.

## *Xalcom*

### Formakokinetik og farmakodynamik

Der er ikke observeret nogen farmakokinetiske interaktioner mellem latanoprost og timolol, skønt der er en tendens til en fordobling i koncentrationen af latanoprost-syren i kammervandet 1-4 timer efter administrering af Xalcom sammenlignet med monoterapi.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den okulære og systemiske sikkerhedsprofil for de enkelte stoffer er godt belyst. Der er ikke set nogle okulære eller systemiske bivirkninger hos kaniner behandlet topikalt med den faste kombination eller med samtidig administrering af latanoprost og timolol øjendråber. Farmakologiske, gentoksiske og carcinogene sikkerhedsstudier på hvert enkelt stof indikerede ingen speciel risiko for mennesker. Latanoprost påvirker ikke corneasårheling hos kaniner. Timolol hæmmer derimod processen i kanin- og abeøjne, når timolol administreres hyppigere end en gang daglig.

Latanoprost påvirker ikke fertiliteten hos han- og hunrotter, og der er ikke set nogen teratogen effekt hos rotter og kaniner. Der blev ikke observeret embryotoksicitet hos rotter efter intravenøs indgift af op til 250 mikrogram/kg/dag. Latanoprost forårsagede imidlertid embryoføtal toksicitet i form af en øget hyppighed af sen resorption og abort samt en nedsat fostervægt hos kaniner efter intravenøs indgift af 5 mikrogram/kg/dag (ca. 100 gange den kliniske dosis) og højere. Timolol påvirker ikke fertiliteten hos han- og hunrotter, og der er ikke set nogen teratogen effekt hos mus, rotter og kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid  
Benzalkoniumchlorid  
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339i)  
Dinatriumphosphat (E339ii)  
Saltsyre (til justering af pH til 6,0)  
Natriumhydroxid (til justering af pH til 6,0)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

*In vitro* undersøgelser har vist, at der sker en udfældning, når øjendråber indeholdende thiomersal blandes sammen med latanoprost. Hvis sådanne lægemidler bruges samtidig med Xalcom, bør administreringen ske med et tidsinterval på mindst 5 minutter.

### **6.3 Opbevaringstid**

Før første åbning: 3 år  
Opbevaringstid efter åbning af flasken: 4 uger.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Før første åbning: Skal opbevares i køleskab (2 °C-8°C).

Efter åbning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Anvendes inden for 4 uger (se pkt. 6.3).

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

#### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Dråbebeholder (5 ml) af polyethylen med et skruelåg og sikkerhedshætte af polyethylen.

Hver flaske indeholder 2,5 ml øjendråber.

Pakningsstørrelser: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Sikkerhedshætten fjernes før brug.

#### **7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer ApS  
Lautrupvang 8  
2750 Ballerup

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

32311

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. august 2001

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. februar 2021