

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xalcom, 50 mikrogram/ml og 5 mg/ml, øyedråper, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder latanoprost 50 mikrogram og timololmaleat 6,8 mg ekvivalent til timolol 5,0 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Benzalkoniumklorid 0,2 mg/ml.

Dinatriumfosfat (E339ii).

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339i) (inneholder totalt 6,3 mg/ml fosfat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Oppløsningen er en klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xalcom er indisert til voksne (inkludert eldre) for nedsettelse av intraokulært trykk hos pasienter med åpenvinkelglaukom og okulær hypertensjon når behandling med betablokkere eller prostaglandinanaloger ikke gir tilstrekkelig effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (og eldre)

Anbefalt dose er én dråpe i det syke øyet/øynene én gang daglig.

Hvis man har glemt en dose, bør man fortsette behandlingen med én dråpe dagen etter. Dosen bør ikke overskride én dråpe i det syke øyet/øynene daglig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xalcom hos barn og unge er ikke fastslått.

Administrasjonsmåte

Kontaktlinser må fjernes før øyedråper gis, og kan gjeninnsettes etter 15 minutter (se pkt. 4.4). Hvis Xalcom brukes sammen med andre øyedråper, bør preparatene gis med minst 5 minutters mellomrom.

Ved bruk av nasolakrimal okklusjon, eller ved å lukke øynene i 2 minutter, reduseres systemisk absorpsjon. Dette kan gi en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økning i lokal aktivitet.

4.3 Kontraindikasjoner

Xalcom er kontraindisert til pasienter med:

- Pågående eller tidligere bronkial astma, eller annen uttalt kronisk obstruktiv lungesykdom.
- Sinus bradykardi, sick-sinus syndrome, sinoatrial blokk, AV-blokk grad II eller III som ikke kontrolleres med pacemaker, åpenbar hjertesvikt, kardiogent sjokk.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemisk effekt

I likhet med andre øyedråper, absorberes Xalcom systemisk. Da Xalcom inneholder betablokkeren timolol, kan man se samme type kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som ved bruk av systemiske adrenerge betablokkere. Forekomst av systemiske bivirkninger etter topikal administrasjon på øyeter lavere enn ved systemisk administrasjon. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (for eksempel koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon, skal behandling med betablokkere vurderes svært grundig og behandling med andre aktive substanser må vurderes. Pasienter med kardiovaskulær sykdom følges for tegn på forverring av sykdommen og for bivirkninger.

Grunnet negativ effekt på ledningstid, bør betablokkere kun brukes med forsiktighet hos pasienter med hjerteblokk grad I.

Hjertebivirkninger, og i sjeldne tilfeller død i forbindelse med hjertesvikt, er rapportert etter administrasjon av timolol.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlig perifer sirkulatorisk forstyrrelse/sykdom (for eksempel alvorlig form av Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Respiratoriske sykdommer

Respiratoriske reaksjoner, inkludert dødsfall som følge av bronkospasmer hos pasienter med astma, er rapportert etter administrering av noen okulære betablokkere. Xalcom bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), og kun dersom nytten er større enn potensiell risiko.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør brukes med forsiktighet til pasienter som har lett for å få spontan hypoglykemi, eller til pasienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreoidisme.

Sykdommer i cornea

Betablokkere til bruk på øyet kan gi tørre øyne. Pasienter med sykdommer i cornea bør behandles med forsiktighet.

Andre betablokkere

Effekt på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemiske betablokkere kan bli potensert når timolol gis til pasienter som allerede får en systemisk betablokker. Disse pasientenes respons bør overvåkes nøye. Bruk av to topikale adrenerge betablokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaksjoner

Ved bruk av betablokkere, kan pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen reagere kraftigere på gjentatt eksponering for slike allergener og respondere dårligere på vanlige doser adrenalin, som brukes til behandling av anafylaktisk sjokk.

Koroidalavløsning

Koroidalavløsning er rapportert ved behandling med trykksenkende midler (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtrasjonskirurgi.

Anestesi ved kirurgi

Betablokkere til okulær bruk kan blokkere systemiske effekter av beta-agonister, som f.eks. adrenalin. Anestesilege bør informeres når pasienten behandles med timolol.

Tilleggsbehandling

Timolol kan ha interaksjoner med andre legemidler (se pkt. 4.5).

Andre prostaglandinanaloger

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

Forandringer i irispigmentering

Latanoprost kan gradvis forandre øyefargen gjennom en økning av det brune pigmentet i iris (heterochromia iridis). I likhet med erfaringer fra latanoprost øyedråper, er det sett økning av irispigmentering hos 16-20 % av alle pasienter behandlet med Xalcom i løpet av ett år (basert på fotografier). Spesielt hos pasienter med blandet øyefarge, dvs. blå-brun, grønn-brun, grå-brun eller gul-brun iris. Fargeendringen skyldes øket innhold av melanin i melanocytene i irisstroma. Det brune pigmentet brer seg vanligvis rundt pupillen konsentrisk mot periferien, men hele iris eller deler av den kan bli mer brunfarget. Hos pasienter med homogent blå, grå, grønne eller brune øyne er endring i øyefarge kun registrert en sjelden gang i løpet av to års behandling i kliniske studier med latanoprost.

Fargeforandringen utvikler seg langsomt og oppdages først etter måneder eller år. Den er ikke sett i sammenheng med andre symptomer eller patologiske forandringer.

Etter avsluttet behandling har det ikke forekommet ytterligere forandring. Den allerede forandrede irisfargen forblir sannsynligvis permanent.

Irisnaevi eller irisfregner påvirkes ikke av behandlingen.

Ansamling av pigment i trabekelverket eller i fremre kammer forøvrig er ikke observert, men pasienter under behandling bør undersøkes regelmessig. Avhengig av den kliniske situasjonen kan behandlingen avbrytes om øket irispigmentering opptrer.

Før behandling starter skal pasientene informeres om mulighetene for økt pigmentering. Behandling av personer med ensidig glaukom kan resultere i forskjellig farge på iris.

Forandringer i øyelokk og øyevipper

Formørking av huden rundt øyelokk, som kan være reversibelt, er rapportert i forbindelse med bruk av latanoprost.

Latanoprost kan gradvis forandre hår i øyevipper og vellushår til det behandlede øyet, og disse forandringene omfatter økt lengde, tykkelse, pigmentering og antall vipper eller hår samt øyevipper som vokser i feil retning. Forandringer i øyevipper er reversible ved seponering av behandling.

Glaukom

Det er ingen dokumentert erfaring med latanoprost ved inflammatoriske, neovaskulære eller trangvinklede glaukom, ved åpenvinklet glaukom hos pseudofake pasienter eller ved pigmentglaukom. Latanoprost har ingen eller ubetydelig effekt på pupillen, men det finnes ingen erfaring fra behandling av akutt trangvinkel-glaukom. Derfor må det anbefales at Xalcom kun brukes etter grundig overveielse ved slike tilstander inntil man har mer erfaring.

Herpetisk keratitt

Latanoprost bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt herpetisk keratitt. Latanoprost bør unngås ved tilfeller av aktiv herpes simplex keratitt og hos pasienter som tidligere har hatt gjentatte tilfeller av herpetisk keratitt som er spesifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Makulaødem

Makulaødem, inkludert cystoid maculaødem er rapportert ved behandling med latanoprost. Dette er hovedsakelig registrert hos afake pasienter, hos pseudofake pasienter med rift i bakre linsekapsel eller hos pasienter med kjent risiko for makulaødem. Xalcom bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Konserveringsmiddel

Xalcom inneholder benzalkoniumklorid, som ofte brukes som konserveringsmiddel i øyepreparater. Benzalkoniumklorid er blitt rapportert å forårsake punktuell keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopati, og kan gi irritasjon på øyet. Nøye oppfølging kreves derfor ved hyppig eller langvarig bruk av Xalcom hos pasienter med tørre øyne eller pasienter som kan ha corneaskade.

Kontaktlinser

Benzalkoniumklorid kan avleires i kontaktlinser og er kjent for å misfarge myke kontaktlinser. Alle kontaktlinser må derfor fjernes før øyedråpene gis, og kan gjeninnsettes tidligst 15 minutter etter dosering (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført spesifikke legemiddelinteraksjonstudier med Xalcom.

Det har vært rapportert om paradoks økning i intraokulært trykk når to prostaglandinanaloger gis i øyet samtidig. Det er derfor ikke anbefalt å bruke to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater.

Det er et potensiale for additive effekter som resulterer i hypotensjon og/eller markert bradykardi når betablokkere til okulært bruk administreres samtidig med orale kalsiumantagonister, adrenerge betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin.

Potensert systemisk betablokade (f.eks. redusert hjerterytme, depresjon) er rapportert ved kombinert behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Effekten på intraokulært trykk eller de kjente effektene ved systemisk beta-blokade kan forsterkes når Xalcom gis til pasienter som allerede får orale beta-adrenerge blokkerende midler, og bruk av to eller flere topikale beta-adrenerge blokkerende midler er ikke anbefalt.

Mydriasis som skyldes samtidig bruk av okulære betablokkere og adrenalin (epinefrin) har blitt rapportert i noen tilfeller.

Den hypertensive reaksjonen ved plutselig seponering av klonidin kan forsterkes av betablokkere.

Betablokkere kan forsterke den hypoglykemiske effekten av legemidler mot diabetes. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykemi (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Latanoprost

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av latanoprost til gravide kvinner. Studier hos dyr har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen hos mennesker er ikke klarlagt.

Timolol

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol bør ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke vist misdannelser, men en risiko for intrauterin vekstretardasjon ble vist da betablokkere ble administrert oralt. I tillegg er det sett tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, pusteproblemer og hypoglykemi) hos nyfødte når betablokkere har blitt administrert frem til fødselen. Dersom Xalcom administreres frem til fødselen, skal det nyfødte barnet overvåkes nøye de første dagene etter fødselen.

Xalcom bør derfor ikke brukes ved graviditet (se pkt. 5.3).

Amming

Betablokkere går over i brystmelk. Ved terapeutiske doser av timolol i øyedråper, er det imidlertid usannsynlig at store nok mengder vil være tilstede i brystmelk til å gi kliniske symptomer på betablokade hos spedbarnet. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Latanoprost og dets metabolitter kan passere over i brystmelk. Xalcom bør derfor ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Latanoprost og timolol er ikke vist å ha noen effekt på fertilitet i dyrestudier, verken hos hanndyr eller hunndyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xalcom har en svak påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Til felles med andre øyepreparater kan øyedråpene gi forbigående sløret syn etter drypping. Pasienten bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner før dette har gått over.

4.8 Bivirkninger

For latanoprost er de fleste bivirkninger relatert til øye/syn. I data fra forlengelse av de pivotale studiene for Xalcom utviklet 16 - 20 % av pasientene økning i irispigmentering, som kan være permanent. I en åpen, 5-årig sikkerhetsstudie på latanoprost utviklet 33 % av pasientene irispigmentering (se pkt. 4.4). Andre okulære bivirkninger er som regel forbigående og oppstår ved administrering. For timolol er de mest alvorlige bivirkningene systemiske, inklusive bradykardi, arytmi, hjertesvikt med stuvning, bronkospasme og allergiske reaksjoner.

Som andre okulære legemidler som appliseres topikalt, absorberes timolol i systemisk sirkulasjon. Dette kan gi lignende bivirkninger som de som ses med systemiske betablokkere. Forekomst av systemiske bivirkninger etter topikal okulær administrering er lavere enn ved systemisk administrering. Bivirkningene som er listet opp, inkluderer bivirkninger som er sett i klassen av betablokkere til okulært bruk.

Behandlingsrelaterte bivirkninger sett i kliniske utprøvnings med Xalcom er listet under.

Bivirkningene er kategorisert etter frekvens på denne måten: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger observert i Xalcom-utprøvnings

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Nevrologiske sykdommer			Hodepine
Øyesykdommer	Hyperpigmentering i iris	Smerter i øyet, irritasjon i øyet (inklusive stikking, brenning, kløe, fornemmelse av fremmedlegeme)	Sykdommer i hornhinnen, konjunktivitt, betennelse i øyelokket, hyperemi i øyet, tåkesyn, økt tåredannelse
Hud- og underhudssykdommer			Utslett, kløe

Andre bivirkninger er sett spesifikt ved bruk av de enkelte komponentene i Xalcom, enten i kliniske studier, spontanrapporter eller i tilgjengelig litteratur.

For latanoprost gjelder det:

Tabell 2: Bivirkninger for latanoprost

Organklasser	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Herpetisk keratitt
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet

Tabell 2: Bivirkninger for latanoprost

Organklassesytem	Bivirkninger
Øyesykdommer	Hårforandringer i øyevipper eller vellushår (økt lengde, tykkelse, pigmentering og antall hår); punktkeratitt, periorbitalt ødem; iritt; uveitt; makulaødem inkludert cystoid makulaødem; tørre øyne; keratitt; ødem i hornhinnen; erosjon i hornhinnen; øyevipper som vender i feil retning og kan gi irritasjon på øyet; cyste på iris; fotofobi; periorbitale forandringer og forandringer i øyelokket som resulterer i fordypning av øyelokkets fold; ødem i øyelokket; lokal hudreaksjon på øyelokkene; pseudopemfigoid i øyets bindehinne ⁺ ;formørking av huden rundt øyelokket
Hjertesykdommer	Angina; ustabil angina; palpitasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Astma; forverring av astma; dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*; brekninger*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi; artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerter

* Identifisert etter markedsføring med en estimert frekvens av mindre vanlig

⁺ Kan potensielt være relatert til konserveringsmiddelet benzalkonklorid

For timolol gjelder det:

Tabell 3: Bivirkninger for timololmaleat (okulær administrasjon)

Organklassesytem	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Systemiske allergiske reaksjoner inkludert anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria, lokalisert og generalisert utslett, kløe
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Hukommelsestap, søvnløshet, depresjon, mareritt, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Cerebrovaskulær hendelse, cerebral iskemi, svimmelhet, økninger av tegn og symptomer på myasthenia gravis, paraestasier, hodepine, synkope
Øyesykdommer	Koroidal avløsning etter filtrasjonskirurgi (se pkt. 4.4), hornhinneerosjon, keratitt, dobbeltsyn, nedsatt korneal sensitivitet, tegn og symptomer på okulær irritasjon (f.eks. brennende, stikkende følelse, kløe, økt tåredannelse, rødhet), tørre øyne, ptose, blefaritt, uklart syn
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus
Hjertesykdommer	Hjertestans, hjertesvikt, atrioventrikulær blokk, hjertesvikt med stuvning, brystsmerter, arytmi, bradykardi, ødem, palpitasjoner
Karsykdommer	Kalde hender og føtter, hypotensjon, Raynauds fenomen
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkospasme (oftest hos pasienter med eksisterende bronkospastisk sykdom), hoste, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, oppkast, diaré, munntørrehet, smaksforstyrrelse, dyspepsi, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Hudutslett, psoriasislignende utslett, forverring av psoriasis,

Tabell 3: Bivirkninger for timololmaleat (okulær administrasjon)

Organklasser	Bivirkninger
	alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Seksuell dysfunksjon, redusert libido
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, tretthet

Svært sjeldne tilfeller av forkalkning av hornhinnener rapportert i forbindelse med bruk av fosfatholdige øyedråper hos noen pasienter med signifikant skadet hornhinne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: **Error! Hyperlink reference not valid.** www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med Xalcom hos mennesker.

Symptomer

Symptomer ved overdose med timolol brukt systemisk: bradykardi, hypotensjon, bronkospasme og hjertestans.

Foruten okulær irritasjon og røde øyne er ingen andre okulære eller systemiske bivirkninger kjent ved overdosering med latanoprost.

Behandling

Ved symptomer på overdose skal det gis symptomatisk og støttende behandling.

Dersom latanoprost ved uhell svelges kan følgende informasjon være til nytte:

Studier har vist at timolol ikke fjernes lett ved dialyse. Mageskylling hvis nødvendig. Latanoprost blir i stor grad metabolisert via førstepassasjen i leveren. Intravenøs infusjon av 3 mikrogram/kg hos friske frivillige ga ingen symptomer, men infusjon av 5,5 – 10 mikrogram/kg ga oppkast, magesmerter, svimmelhet, tretthet, hetetokter og svetting. Dette var utslag av mild til moderat art som ble borte av seg selv 4 timer etter avsluttet infusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oftalmologiske, betablokkerende midler - Timolol, kombinasjoner, ATC-kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Xalcom inneholder to komponenter: latanoprost og timololmaleat. Begge komponenter reduserer det intraokulære trykket (IOP), men har forskjellige virkningsmekanismer. Kombinert gir produktene en større IOP reduksjon enn hver av produktene administrert alene.

Latanoprost, en prostaglandin $F_{2\alpha}$ analog, er en selektiv prostanoid FP-reseptoragonist som reduserer IOP ved å øke drenasjen av kammervann hovedsakelig gjennom det uveosklerale avløp. Man har også i noen tilfeller sett en økt drenasje gjennom trabekelverket. Latanoprost har ingen effekt på kammervannsproduksjonen, blod-kammervannsbarrieren eller på den intraokulære blodgjennomstrømningen. Kronisk behandling med latanoprost i apeøyne hvor linsen var fjernet, påvirket ikke de retinale blodkar målt ved fluoresceinangiografi. Latanoprost har ikke induisert fluorescein-lekkasje i bakre segment hos menneske med pseudofake øyne (øyne med implantert linse) etter korttidsbehandling.

Timolol er en beta-1 og beta-2 (ikke-selektiv) adrenerg reseptorblokker uten signifikant sympatikomimetisk effekt, depressiv effekt på myokard eller membranstabiliserende aktivitet. Timolol senker IOP ved å redusere dannelsen av kammervann i ciliarepitelet. Den eksakte virkningsmekanismen er ikke klarlagt. Hemming av c-AMP-syntese på grunn av endogen beta-adrenerg stimulering er mulig. Timolol gjør ikke blod-kammervannsbarrieren mer gjennomtrengelig for plasmaproteiner. Den okulære blodgjennomstrømningen hos kanin ble ikke påvirket ved timolol-behandling over tid.

Farmakodynamiske effekter

Klinisk effekt og sikkerhet

I dose-respons studier med Xalcom er det vist signifikant større senking av IOP i gjennomsnitt pr.døgn sammenlignet med latanoprost og timolol administrert én gang daglig som monoterapi. Den IOP-senkende effekten av Xalcom ble sammenlignet med latanoprost og timolol i monoterapi i to kontrollerte, dobbelt-blinde kliniske studier over 6 måneder hos pasienter med IOP på minst 25 mmHg eller høyere. Etter en 2-4 uker "run-in" med timolol sank gjennomsnittet av IOP med 5 mmHg. Gjennomsnittlig IOP pr. døgn ble ytterligere redusert til 3,1, 2,0 og 0,6 mmHg etter 6 måneder ved behandling med henholdsvis Xalcom, latanoprost og timolol (to ganger daglig). Den IOP-senkende effekten av Xalcom ble opprettholdt i ytterligere 6 måneder i en ublindert forlengelse av disse studiene.

Eksisterende data indikerer at dosering om kvelden kan være mer effektivt enn dosering om morgenen ved senking av IOP. Ved vurdering av dose enten om morgenen eller om kvelden må man imidlertid ta hensyn til pasientens livsstil og mulighet for å følge behandlingen.

Dersom effekten av den faste kombinasjonen er utilstrekkelig, må man huske at resultater fra studier indikerer at administrering av timolol to ganger daglig og latanoprost én gang daglig likevel kan være effektivt.

Effekten av Xalcom innsetter etter en time og maksimal effekt oppnås etter seks til åtte timer. Etter noen dagers behandling gir Xalcom tilstrekkelig trykksenkende effekt i inntil 24 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Latanoprost

Absorpsjon

Latanoprost er et isopropylester prodrug som i seg selv er inaktivt, men som etter hydrolyse av esterase i hornhinnen til sin syreform blir biologisk aktiv. Latanoprost absorberes godt gjennom hornhinnen og alt legemiddel som når kammervannet blir hydrolysert ved denne passasjen.

Distribusjon

Humanstudier indikerer at maksimumkonsentrasjonen i kammervannet, ca. 15-30 ng/ml, oppnås ca. 2 timer etter lokal administrasjon av latanoprost alene. Ved lokal administrasjon på ape har man funnet at latanoprost primært distribueres til det fremre kammer, konjunktiva og til øyelokkene.

Distribusjonsvolum hos menneske er 0,16 l/kg og syreformen av latanoprost har en clearance på 0,40 l/time/kg, noe som gir en halveringstid på 17 minutter. Biotilgjengeligheten av syreformen av latanoprost er ca. 45 % etter topikal administrasjon. Syreformen av latanoprost har en plasmaproteinbinding på 87 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Det er praktisk talt ingen nedbrytning av syreformen av latanoprost i øyet. Nedbrytningen foregår hovedsakelig i leveren. Hovedmetabolittene, 1,2-dinor og 1,2,3,4- tetranor metabolitter, utøver ingen eller bare svak biologisk aktivitet i dyreforsøk og utskilles hovedsakelig gjennom urin.

Timolol

Absorpsjon og distribusjon

Maksimumkonsentrasjonen av timolol i kammervannet oppnås ca. en time etter topikal administrasjon av øyedråpene. Deler av dosen absorberes systemisk og maksimal plasmakonsentrasjon på 1 nanogram/ml oppnås 10-20 minutter etter administrasjon av én dråpe i hvert øye daglig (300 mikrogram/dag).

Biotransformasjon

Halveringstiden for timolol i plasma er ca. 6 timer. Timolol metaboliseres hovedsakelig i leveren.

Eliminasjon

Metabolittene utskilles sammen med noe umetabolisert timolol i urin.

Xalcom

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er ikke sett farmakokinetiske interaksjoner mellom latanoprost og timolol. En tendens til ca. 2 ganger økt konsentrasjon av syreformen av latanoprost er blitt observert i kammervannet, 1 - 4 timer etter administrasjon av Xalcom, sammenlignet med monoterapi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen til de individuelle komponentene er velkjent. Ingen bivirkninger av lokal eller systemisk art ble sett på kanin behandlet med kombinasjonsproduktet eller behandlet med hvert av produktene i kombinasjon. Prekliniske data på hver av komponentene indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogenitet. Latanoprost påvirket ikke korneal sårtilheling i kaninøyne, mens timolol hemmet dette hos kanin og ape når stoffet ble administrert mer enn en gang daglig.

Latanoprost har ikke vist reproduksjonstoksisitet hos rotte av begge kjønn og ingen teratogen effekt hos rotte eller kanin er blitt observert. Ingen embryotoksisk effekt er observert hos rotte etter intravenøse doser opp til 250 mikrogram/kg/dag, men latanoprost var embryotoksisk i kanin, karakterisert ved økt forekomst av sen resorpsjon og abort, og redusert fostervekt ved intravenøse doser på 5 mikrogram/kg/dag (ca. 100 ganger klinisk dose) og høyere. Timolol viste ingen reproduksjonstoksisitet hos rotte av begge kjønn eller teratogen effekt på mus, rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Benzalkoniumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E3339i)
Dinatriumfosfat (E339ii)
Saltsyreoppløsning (for justering av pH til 6,0)
Natriumhydroksidoppløsning (for justering av pH til 6,0)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Utfellinger vil oppstå *in vitro* hvis øyedråper som inneholder tiomersal blir blandet med Xalatan. Dersom tiomersal-holdige øyedråper må brukes samtidig med Xalcom, skal øyedråpene administreres med et intervall på minst fem minutter.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før første åpning: 3 år.

Holdbar etter åpning av beholder: 4 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før første åpning: Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Etter første åpning: Oppbevares ved høyst 25 °C Brukes innen 4 uker (se pkt. 6.3).

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylen dråpeflaske (5 ml) med skrukork og polyetylen forseglingshette.

Hver flaske inneholder 2,5 ml øyedråpeoppløsning.

Pakningsstørrelser: 1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml, 6 × 2,5 ml

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forseglingshetten fjernes før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

01-2209

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.08.2001

Dato for siste fornyelse: 15.12.2010

10. OPPDATERINGSDATO

02.06.2022