

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xalacom 50 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost en 6,8 mg timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Benzalkoniumchloride 0,2 mg/ml

Dinatriumfosfaat (E339ii), natriumdihydrogenfosfaatmonohydraat (E339i) (bevat in totaal 6,3 mg/ml fosfaat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

De oplossing is een heldere kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xalacom is geïndiceerd bij volwassenen (inclusief ouderen) voor de reductie van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-kamerhoek glaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op lokale β -blokkers of prostaglandine-analoga.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen behandeling is éénmaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Als een dosis is overgeslagen moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gebruikelijk. Er mag niet meer dan één druppel per dag in het (de) aangedane oog (ogen) worden toegediend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Xalacom bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Contactlenzen dienen vóór instillatie van de oogdruppels te worden uitgenomen en mogen na 15 minuten weer worden ingezet (zie rubriek 4.4).

In het geval er meerdere oogdruppels worden gebruikt, moeten de oogdruppels met een interval van ten minste vijf minuten worden geïnstilleerd.

Wanneer nasolacrimale occlusie toegepast wordt, of wanneer de oogleden gedurende 2 minuten gesloten worden, wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een vermindering van systemische bijwerkingen en een verhoogde lokale activiteit.

4.3 Contra-indicaties

Xalacom is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale, of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinus bradycardie, sick sinus-syndroom, sino-atriaal blok, tweede of derdegraads AV-blok die niet onder controle is met een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

Evenals andere lokaal toegediende oogheelkundige stoffen, wordt Xalacom systemisch opgenomen. Ten gevolge van het β -adrenerge bestanddeel timolol kunnen hetzelfde soort cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden die zijn waargenomen bij systemische β -adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina en hartfalen) en hypotensie moet de behandeling met β -blokkers nauwkeurig worden beoordeeld en moet de behandeling met andere werkzame bestanddelen worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen dienen onder observatie te staan voor tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en voor bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd dienen β -blokkers alleen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met eerstegraads hartblok.

Cardiale reacties en, in zeldzame gevallen, dood geassocieerd met hartfalen, werden gemeld na toediening van timolol.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige verstoring/stoornissen van de perifere bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Reacties van de luchtwegen, met inbegrip van dood door bronchospasmen bij patiënten met astma zijn waargenomen na toediening van bepaalde oogheelkundige β -blokkers. Xalacom dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en mag alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Hypoglykemie/diabetes

β -blokkers dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die gevoelig zijn voor spontane hypoglykemie of bij patiënten met instabiele diabetes, aangezien β -blokkers de verschijnselen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

β -blokkers kunnen ook de verschijnselen en symptomen van hyperthyroïdie maskeren.

Aandoeningen van het hoornvlies

Oogheelkundige β -blokkers kunnen tot droge ogen leiden. Patiënten met een aandoening van het hoornvlies dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Andere β -blokkers

Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische β -blokkade, kunnen versterkt zijn wanneer timolol toegediend wordt aan patiënten die al behandeld worden met een systemische β -blokker. De respons van deze patiënten dient nauwlettend in de gaten gehouden te worden. Het gebruik van twee lokale β -adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens de therapie met β -blokkers kunnen patiënten met een atopie in de voorgeschiedenis of met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reacties op een verscheidenheid aan allergenen, sterker reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en ongevoelig zijn voor de gebruikelijke doses adrenaline die gebruikt worden om anafylactische reacties te behandelen.

Loslating van de choroïdea

Het loslaten van het vaatvlies na filtratieprocedures is waargenomen bij de toediening van hypotensieve oogheelkundige geneesmiddelen (bijvoorbeeld timolol en acetazolamide).

Anesthesie tijdens chirurgische ingrepen

β -blokkerende oogheelkundige preparaten kunnen de effecten van een systemische β -agonist, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist dient ervan op de hoogte te worden gebracht wanneer de patiënt timolol krijgt.

Gelijktijdige behandelingen

Timolol kan interacties geven met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Andere prostaglandine-analogen

Gelijktijdig gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Veranderingen in irispigmentatie

Latanoprost kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te vergroten. Evenals bij latanoprost oogdruppels, is bij 16-20% van alle patiënten, die gedurende een jaar met Xalacom zijn behandeld, een verhoogde irispigmentatie waargenomen (op basis van foto's). Dit effect is voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, dus groenbruin, geelbruin of blauw/grijs-bruin en is het gevolg van een verhoogde melanine-inhoud in de stromale melanocyten van de iris. Typerend is dat de bruine pigmentatie rond de pupil zich concentrisch naar de periferie van de aangedane ogen uitbreidt, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Bij patiënten met homogene blauwe, grijze, groene of bruine ogen is de verandering gedurende twee jaar behandeling met latanoprost in klinische studies slechts zelden waargenomen.

De verandering van de kleur van de iris treedt geleidelijk op en kan gedurende enkele maanden tot jaren onopgemerkt blijven, en wordt niet in verband gebracht met symptomen of pathologische veranderingen.

Een verdere toename van de bruine irisverkleuring is niet waargenomen na het stopzetten van de behandeling, maar de bereikte kleurverandering kan blijvend zijn.

Naevi en vlekjes van de iris worden niet beïnvloed door de behandeling.

Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer is niet waargenomen, maar patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd en, afhankelijk van de klinische omstandigheden kan, wanneer een versterkte irispigmentatie optreedt, de behandeling worden gestopt.

Voordat de behandeling wordt ingesteld dienen patiënten te worden geïnformeerd omtrent de mogelijkheid van een verandering van de kleur van het oog. Enkelzijdige behandeling kan resulteren in permanente heterochromie.

Veranderingen in het ooglid en de wimper

Verdonkering van de huid van de oogleden, die reversibel kan zijn, is gemeld bij gebruik van latanoprost.

Latanoprost kan de wimpers en het donshaar in het behandelde oog geleidelijk veranderen; deze veranderingen omvatten een toegenomen lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers of haren, en groei van wimpers in een verkeerde richting. Veranderingen in de wimpers zijn reversibel bij stopzetting van de behandeling.

Glaucoom

Er is geen aantoonbare ervaring met latanoprost bij inflammatoire, neovasculaire of chronische nauwe-kamerhoek glaucoom, open-kamerhoek glaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen aantoonbare ervaring bij acute aanvallen van nauwe-kamerhoek glaucoom. Er wordt daarom aangeraden Xalacom met voorzichtigheid te gebruiken bij deze aandoeningen totdat meer ervaring is verkregen.

Herpetische keratitis

Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in het geval van actieve herpes simplex gerelateerde keratitis en bij patiënten met een geschiedenis van terugkerende herpetische keratitis die specifiek geassocieerd is met prostaglandine analogen.

Macula-oedeem

Macula-oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem, is tijdens de behandeling met latanoprost waargenomen. Deze waarnemingen zijn voornamelijk gedaan bij afake of pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem. Xalacom dient met voorzichtigheid bij deze patiënten te worden toegepast.

Bewaarmiddel

Xalacom bevat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveermiddel in oogheelkundige producten. Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het keratitis punctata en/of toxische ulceratieve keratitis veroorzaakt en dat het kan leiden tot oogirritatie. Strikte controle is vereist bij frequent of langdurig gebruik van Xalacom door patiënten met droge ogen of bij patiënten bij wie de cornea gecompromitteerd is.

Contactlenzen

Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride absorberen waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen verkleurt. Contactlenzen dienen te worden uitgenomen vóór toediening van Xalacom maar mogen na 15 minuten weer worden ingezet (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke geneesmiddelinteractiestudies met Xalacom uitgevoerd.

Er zijn paradoxale verhogingen van de intraoculaire druk gemeld na de gelijktijdige toediening van twee prostaglandine-analoga in het oog. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analoga of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Er zijn additieve effecten mogelijk die kunnen resulteren in hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer oogheelkundige β -blokkeroplossing gelijktijdig wordt toegediend met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine.

Versterkte systemische β -blokkade (bijv. lagere hartslag, depressie) zijn gemeld tijdens een combinatiebehandeling van CYP2D6-remmers (bijv. quinidine, fluoxetine, paroxetine) met timolol.

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische β -blokkade kunnen worden versterkt als Xalacom aan patiënten wordt gegeven die al een orale β -adrenerge blokker krijgen; het gebruik van twee of meer lokale β -adrenerge blokkers wordt daarom niet aanbevolen.

Mydriasis, als gevolg van het gelijktijdige gebruik van oogheelkundige β -blokkers en adrenaline (epinefrine) is af en toe gemeld.

Een hypertensieve reactie na abrupt stoppen met clonidine kan worden versterkt bij gebruik van β -blokkers.

β -blokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. β -blokkers kunnen de verschijnselen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Latanoprost

Er zijn geen adequate gegevens bekend over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben schadelijkheid voor de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij mensen is niet bekend.

Timolol

Er bestaan geen adequate gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Uit epidemiologische onderzoeken zijn geen misvormingen gebleken, maar ze tonen wel een risico aan op groeiachterstand in de baarmoeder wanneer β -blokkers oraal worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademhalingsnood en hypoglykemie) waargenomen bij pasgeborenen wanneer β -blokkers tot aan de bevalling werden toegediend. Als Xalacom tot aan de bevalling wordt toegediend, dient de pasgeborene de eerste levensdagen nauwlettend te worden gecontroleerd.

Vandaar dat Xalacom niet dient te worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

B-blokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van timolol in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn om klinische symptomen van β -blokkade op te wekken bij de zuigeling. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Latanoprost en zijn metaboliëten kunnen in de moedermelk overgaan. Daarom dient Xalacom niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is voor noch latanoprost noch timolol enig effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xalacom heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Net als bij andere oogpreparaten kan instillatie van oogdruppels leiden tot een voorbijgaand wazig zien. Patiënten dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen, totdat dit over is.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van latanoprost houden verband met het oculaire systeem. Uit gegevens van de extensiefase van de belangrijkste Xalacom onderzoeken is gebleken dat 16-20% van de patiënten een toegenomen irispigmentatie ontwikkelde, die blijvend kan zijn. In een open 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening

van de dosering op. Van timolol zijn de ernstigste bijwerkingen systemisch van aard, met inbegrip van bradycardie, aritmieën, congestief hartfalen, bronchospasme en allergische reacties.

Zoals andere lokale oogheelkundige middelen, wordt timolol in de systemische bloedsomloop opgenomen. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals deze die worden waargenomen bij systemische β -blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten bijwerkingen die binnen de klasse van oogheelkundige β -blokkers worden waargenomen.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen uit klinisch onderzoek met Xalacom zijn hieronder opgesomd.

Bijwerkingen worden naar frequentie als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: bijwerkingen gezien in studies met Xalacom

| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak ($\geq 1/10$) | Vaak $> 1/10$, $< 1/10$ | Soms $> 1/1.000$, $< 1/100$ |
|--------------------------------|---------------------------|--|---|
| Zenuwstelselaandoeningen | | | Hoofdpijn |
| Oogaandoeningen | Verhoogde irispigmentatie | Oogpijn, oogirritatie (inclusief steken, branden, jeuken, gevoel van vreemd lichaam) | Hoornvlies-aandoeningen, conjunctivitis, blefaritis, hyperemie van het oog, wazig zien, verhoogde tranenvloed |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | Huiduitslag, pruritus |

Daarnaast zijn in zowel klinische studies, spontane meldingen als in de beschikbare literatuur bijwerkingen gerapporteerd die specifiek zijn voor het gebruik van de individuele componenten van Xalacom.

Voor latanoprost zijn dit:

Tabel 2: bijwerkingen voor latanoprost

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen |
|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Herpetische keratitis |
| Zenuwstelselaandoeningen | Duizeligheid |
| Oogaandoeningen | Veranderingen in de wimpers en het vellushaar (toegenomen lengte, dikte, pigmentatie, en aantal wimperharen); keratitis punctata, periorbitaal oedeem; iritis; uveïtis; macula-oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem; droge ogen; keratitis; oedeem van het hoornvlies; erosie van het hoornvlies; trichiase; iriscyste; fotofobie; periorbitale en ooglidwijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidspleet; ooglidoedeem; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva ⁺ ; verdonkering van de huid van de oogleden |
| Hartaandoeningen | Angina; angina onstabiel; hartkloppingen |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Astma; astma verergering; dyspnoe |
| Maagdarmstelselaandoeningen* | Misselijkheid*; braken* |

Tabel 2: bijwerkingen voor latanoprost

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen |
|---|--------------------|
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Myalgie; artralgie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pijn op de borst |

*Vastgesteld na het op de markt brengen met een geschatte frequentie “soms”

+ Kan potentieel verband houden met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride

Voor timolol zijn dit:

Tabel 3: bijwerkingen voor timololmaleaat (oculaire toediening)

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerkingen |
|---|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | Systemische allergische reacties, inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde huiduitslag, pruritus |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypoglykemie |
| Psychische stoornissen | Geheugenverlies, slapeloosheid, depressie, nachtmerries, hallucinaties |
| Zenuwstelselaandoeningen | Cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, duizeligheid, toename van tekenen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie, hoofdpijn, syncope |
| Oogaandoeningen | Loslating van de choroïdea na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4), erosie van het hoornvlies, keratitis, diplopie, verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, tekenen en symptomen van oogirritatie (bijvoorbeeld een brandend, stekend, jeukend, tranend gevoel en roodheid), droge ogen, ptose, blefaritis, wazig zien |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Tinnitus |
| Hartaandoeningen | Hartstilstand, hartfalen, atrioventriculair blok, congestief hartfalen, pijn op de borst, aritmie, bradycardie, oedeem, hartkloppingen |
| Bloedvataandoeningen | Koude handen en voeten, hypotensie, fenomeen van Raynaud |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Bronchospasme (vooral bij patiënten met bestaande bronchospastische ziekte), hoest, dyspnoe |
| Maag-darmstelselaandoeningen | Buikpijn, braken, diarree, droge mond, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Huiduitslag, psoriasiforme huiduitslag, verergering van psoriasis, alopecie |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Myalgie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Seksuele disfunctie, verminderd libido |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Asthenie, vermoeidheid |

Zeer zelden zijn bij sommige patiënten met aanzienlijk beschadigd hoornvlies gevallen van verkalking van het hoornvlies gemeld bij het gebruik van fosfaat bevattende oogdruppels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens bekend van overdosering met Xalacom bij mensen.

Symptomen

De symptomen van een systemische overdosis met timolol zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en hartstilstand.

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn geen andere oculaire of systemische bijwerkingen bekend indien latanoprost wordt overgedoseerd.

Behandeling

Als symptomen van overdosis zich voordoen, dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen getroffen te worden.

Indien per ongeluk ingenomen kan de volgende informatie zinvol zijn: Studies hebben aangetoond dat timolol niet goed dialyseerbaar is. Maagspoeling indien nodig. Latanoprost ondergaat een uitgebreid first-pass effect in de lever. Intraveneuze infusie van 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers gaf geen symptomen maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en transpireren. Deze bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en verdwenen zonder behandeling binnen vier uur na beëindiging van de infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oogheekundige β -blokkers - timolol combinaties
ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Xalacom bestaat uit twee werkzame bestanddelen: latanoprost en timololmaleaat. Deze twee componenten verminderen een verhoogde intraoculaire druk (IOD) door verschillende werkingsmechanismen en het gecombineerde effect resulteert in een additionele verlaging van de IOD ten opzichte van de beide bestanddelen afzonderlijk.

Latanoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist die de intraoculaire druk verlaagt door het bevorderen van de uitstroom van kamerwater. Het voornaamste werkingsmechanisme is een verhoogde uveosclerale uitstroom. Additioneel is er bij mensen enige toename van de uitstroomcapaciteit (door een vermindering van de trabeculaire weerstand) waargenomen. Latanoprost heeft geen significant effect op de productie van kamerwater, de bloedwater barrière of de intraoculaire bloedcirculatie. Met behulp van fluoresceïne angiografie is geen effect aangetoond op de retinale vaten van chronisch met latanoprost behandelde apenogen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan.

Tijdens kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

Timolol is een β_1 en β_2 (niet-selectieve) adrenerge receptorantagonist zonder significante intrinsieke sympaticomimetisch, direct myocardonderdrukkende of membraan stabiliserende activiteit. Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater in het ciliaire epitheel.

Het precieze werkingsmechanisme is niet opgehelderd, maar remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene β -adrenerge stimulatie is waarschijnlijk. Er is niet aangetoond dat timolol de permeabiliteit van de bloed-water barrière voor plasma-eiwitten significant beïnvloed. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale oculaire bloedcirculatie na chronische behandeling.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In dose-finding studies gaf Xalacom een significant grotere daling van de gemiddelde dagelijkse IOD te zien in vergelijking met eenmaal daags latanoprost en timolol als monotherapie. In twee goed gecontroleerde, dubbelblinde, zes maanden durende studies is het IOD verlagende effect van Xalacom vergeleken met latanoprost en timolol monotherapie bij patiënten met een IOD van tenminste 25 mm Hg of hoger. Na een 2-4 weken durende run-in behandeling met timolol (gemiddelde IOD verlagings van 5 mm Hg na inclusie), zijn additionele verlagingen van de gemiddelde dagelijkse IOD van 3,1, 2,0 en 0,6 mm Hg waargenomen na 6 maanden behandelen met respectievelijk Xalacom, latanoprost en timolol (tweemaal daags). Het IOD-verlagende effect van Xalacom bleef ook in de 6 maanden durende open-label voortzetting van deze studie gehandhaafd.

Bestaande gegevens wijzen erop dat om de intraoculaire druk te verlagen's avonds doseren effectiever kan zijn dan 's ochtends doseren. Bij de afweging of een ochtend- of avonddosering dient te worden aanbevolen, dient echter voldoende rekening te worden gehouden met de levensstijl van de patiënt en zijn vermoedelijke therapietrouw.

Men dient erop bedacht te zijn dat resultaten uit onderzoeken erop wijzen dat het gebruik van de gescheiden toediening van tweemaal daags timolol en eenmaal daags latanoprost nog steeds efficiënt kan zijn, wanneer de vaste combinatie onvoldoende werkzaam is.

Binnen een uur begint Xalacom te werken en het maximale effect wordt binnen zes tot acht uur bereikt. Een adequate intraoculaire drukverlaging is aangetoond tot 24 uur na dosering na meermalige toediening.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost

Absorptie

Latanoprost is een isopropylester prodrug dat op zich inactief is, maar middels hydrolyse door esterases in de cornea tot het zuur van latanoprost, biologisch actief wordt. De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en alle geneesmiddel dat in het kamerwater komt, wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

Distributie

Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater, bij benadering 15-30 ng/ml, ongeveer twee uur na lokale toediening van alleen latanoprost wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden.

Het zuur van latanoprost heeft een plasmaklaring van 0,40 l/h per kg en een klein verdelingsvolume van 0,16 l/kg, hetgeen resulteert in een korte plasmahalfwaardetijd van 17 minuten. Na lokale oculaire toediening is de systemische biologische beschikbaarheid van het zuur van latanoprost 45%. Het zuur van latanoprost is voor 87% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie en eliminatie

Er vindt nagenoeg geen afbraak van het zuur latanoprost in het oog plaats. Het metabolisme vindt met name in de lever plaats. De belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranormetabolieten, hebben geen of slechts een zwakke biologische activiteit in dierproeven en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

Timolol

Absorptie en distributie

De maximale concentratie timolol in het kamerwater wordt ongeveer een uur na lokale toediening van de oogdruppels bereikt. Een gedeelte van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie van 1 ng/ml wordt 10 tot 20 minuten na eenmaal daagse, lokale toediening van een oogdruppel in ieder oog bereikt (300 µg/dag).

Biotransformatie

De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer zes uur. Timolol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

The metabolieten worden samen met onveranderd timolol in de urine uitgescheiden.

Xalacom

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen latanoprost en timolol, hoewel er ongeveer een verdubbeling van de spiegel van het zuur van latanoprost in het kamerwater een tot vier uur na toediening van Xalacom te zien was in vergelijking met monotherapie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire als het systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen zijn goed vastgelegd. Er zijn bij konijnen die lokaal werden behandeld met Xalacom of met gelijktijdig gebruik van latanoprost en timolol oogdruppels geen oculaire of systemische bijwerkingen waargenomen. Farmacologische veiligheidsstudies, genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies met elk van de bestanddelen hebben geen bijzondere gevaren voor de mens aan het licht gebracht. Latanoprost had geen effect op de wondheling in de cornea bij het konijn; timolol daarentegen remde dit proces bij konijnenogen en apenogen wanneer het vaker dan eenmaal daags werd toegediend.

Latanoprost had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij ratten en konijnen. Bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen na intraveneuze doses tot 250 µg/kg per dag. Echter, latanoprost had een embryofetale toxiciteit, gekarakteriseerd door een toegenomen incidentie van late resorptie en abortus en door een verminderd foetaal gewicht bij konijnen in doseringen van 5 µg/kg per dag (ongeveer 100 maal de klinische dosering) en hoger. Timolol had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
 Benzalkoniumchloride
 Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat (E339i)
 Dinatriumfosfaat (E339ii)
 Zoutzuuroplossing (voor pH-correctie tot pH = 6,0) (E507)
 Natriumhydroxide-oplossing (voor pH-correctie tot pH = 6,0) (E524)
 Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro studies hebben aangetoond dat er een neerslag ontstaat wanneer thiomersal-bevattende oogdruppels gemengd worden met Xalatan. Wanneer dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig met Xalacom worden gebruikt, dienen de oogdruppels met een interval van tenminste vijf minuten te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Voor eerste opening: 3 jaar

Houdbaarheid na openen van de flacon: 4 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor eerste opening: Bewaren in de koelkast (2°C -8°C).

Na eerste opening: Bewaren beneden 25°C.

Binnen 4 weken gebruiken (zie rubriek 6.3).

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen druppelflacon (5 ml) met een schroefdop en een verzegelde buitendop van polyethyleen.

Elke flacon bevat 2,5 ml oogdruppeloplossing.

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

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De verzegelde buitendop dient voor gebruik verwijderd te worden.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Ltd
 Damastown Industrial Park
 Mulhuddart

Dublin 15
Dublin
Ierland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 26592.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2001
Datum van laatste verlenging: 15 december 2010

10 DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 10 juni 2024

NLD 24D01