

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xalacom® 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 6,8 mg Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml,

Natriummonohydrogenphosphat (E-339ii),

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E-339i) (Gesamtphosphat 6,3 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xalacom ist angezeigt bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten) zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Weitwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen topisch angewendete Beta-Blocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

Ein Tropfen einmal täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n).

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung wie geplant mit der nächsten Dosis weitergeführt werden. Die Dosis von einem Tropfen täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n) sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xalacom bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

Kontaktlinsen sollten vor der Instillation der Augentropfen entfernt werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn mehrere topische Ophthalmika angewendet werden, sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Die systemische Resorption wird reduziert, wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für zwei Minuten geschlossen werden. Dies kann zu einer Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen.

4.3 Gegenanzeigen

Xalacom ist kontraindiziert bei Patienten mit

- reaktiven Atemwegserkrankungen wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle, manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika, wird auch Xalacom systemisch resorbiert. Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können dieselben Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemisch angewendeten beta-adrenergen Wirkstoffen. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei ophthalmischer Anwendung geringer als bei systemischer Anwendung. Um die systemische Resorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit Beta-Blockern kritisch beurteilt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sind auf Zeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Beta-Blocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades verabreicht werden.

Kardiale Reaktionen sowie seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurden nach Verabreichung von Timolol berichtet.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z.B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung oder des Raynaud-Syndroms) sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Es wurde über Fälle respiratorischer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmus bei Asthmapatienten nach Anwendung von einigen ophthalmischen Beta-Blockern berichtet. Xalacom ist bei Patienten mit leichter/mittlerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Vorsicht anzuwenden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Beta-Blocker sind mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten, die spontane Hypoglykämie entwickeln oder bei Patienten mit labilem Diabetes, da Beta-Blocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Beta-Blocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreoidose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Beta-Blocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Beta-Blocker

Der Effekt auf den intraokulären Druck oder die bekannten Effekte einer systemischen Beta-Blockade können potenziert werden, wenn Timolol an Patienten verabreicht wird, die bereits eine Therapie mit systemischen Beta-Blockern erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Die Verwendung von zwei topischen beta-blockierenden Wirkstoffen wird nicht empfohlen. (siehe Abschnitt 4.5)

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Anwendung von Beta-Blockern können Patienten mit Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf verschiedene Allergene in der Anamnese stärker auf wiederholte Belastungen mit solchen Allergenen reagieren und auf die üblichen Dosen von Adrenalin zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen nicht ansprechen.

Aderhautabhebung

Fälle von Aderhautabhebung wurden bei Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z.B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsverfahren berichtet.

Anästhesie im Rahmen von Operationen

Ophthalmische Beta-Blocker können die Effekte von systemischen Beta-Agonisten hemmen, z.B. von Adrenalin. Der Anästhesist ist zu informieren, wenn der Patient Timolol erhält.

Begleitmedikation

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren, siehe Abschnitt 4.5.

Andere Prostaglandinanaloga

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Änderungen der Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16–20% aller Patienten, die mit Xalacom bis zu einem Jahr behandelt wurden, war ähnlich zu der Erfahrung mit Latanoprost Augentropfen eine verstärkte Irispigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d.h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/grau-braunen Iriden, und wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Bei Patienten mit homogen

blauen, grauen, grünen oder braunen Augen wurde eine verstärkte Irispigmentierung über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren hinweg bei klinischen Prüfungen mit Latanoprost nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Sie wird weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der braunen Irispigmentierung beobachtet, die resultierende Farbveränderung der Iris ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Naevi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht beeinflusst.

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden. Falls eine verstärkte Pigmentierung auftritt, kann in Abhängigkeit von der klinischen Situation die Behandlung abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen ihrer Augenfarbe zu informieren. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende unterschiedliche Färbung der Augen zur Folge haben.

Änderungen der Augenlider und Wimpern

Eine Dunkelfärbung der Augenlidhaut, die reversibel sein kann, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost berichtet.

Latanoprost kann die Wimpern und das Flaumhaar im Bereich des behandelten Auges allmählich verändern; zu diesen Veränderungen gehören eine Verlängerung, eine Verdickung, eine Zunahme der Pigmentierung und der Anzahl der Wimpern bzw. des Flaumhaares sowie fehlgerichtetes Wachsen der Augenwimpern. Die Veränderungen der Augenwimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Glaukom

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären oder chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch. Xalacom sollte daher in diesen Fällen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Herpes-Keratitis

Latanoprost ist bei Patienten mit Herpes-Keratitis in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden. In Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Herpes-Keratitis in der Anamnese, insbesondere im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga, sollte die Anwendung vermieden werden.

Makulaödem

Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurden während der Behandlung mit Latanoprost, hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme, beobachtet. Xalacom sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Konservierungsmittel

Xalacom enthält Benzalkoniumchlorid, das häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika verwendet wird. Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien und Reizungen am Auge verursachen kann.

Bei häufiger oder langfristiger Anwendung von Xalacom bei Patienten mit trockenem Auge oder vorgeschädigter Hornhaut ist eine sorgfältige Überwachung notwendig.

Kontaktlinsen

Benzalkoniumchlorid, das bekanntlich eine Verfärbung von weichen Kontaktlinsen verursacht, kann von Kontaktlinsen absorbiert werden. Kontaktlinsen sollten vor der Anwendung von Xalacom entfernt werden, sie können jedoch 15 Minuten danach wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen mit Xalacom durchgeführt.

Es liegen Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Verabreichung am Auge von zwei Prostaglandinanaloga vor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten nicht empfohlen.

Es gibt ein Potenzial für additive Effekte, die zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führen können, wenn ophthalmische Beta-Blocker gemeinsam mit oralen Calciumkanalblockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (inkl. Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin verabreicht werden.

Verstärkte systemische Beta-Blockade (z.B. erniedrigte Herzfrequenz, Depression) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Wenn Patienten, die bereits mit einem oralen Beta-Blocker behandelt werden, Xalacom erhalten, können die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Beta-Blockade verstärkt werden; die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr topischen Beta-Blockern wird nicht empfohlen.

Gelegentlich wurden Fälle von Mydriasis berichtet, die durch eine gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern und Adrenalin (Epinephrin) ausgelöst wurden.

Eine hypertensive Reaktion durch plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Blockern potenziert werden.

Beta-Blocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Beta-Blocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Latanoprost

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Latanoprost bei schwangeren Frauen. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Timolol

Es gibt keine aussagekräftigen Daten für die Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen. Timolol soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, jedoch ein Risiko für ein retardiertes intrauterines Wachstum unter Therapie mit oralen Beta-Blockern. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Beta-Blockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Beta-Blocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Wenn Xalacom bis zur Entbindung angewendet wird, soll das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Daher darf Xalacom in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Beta-Blocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Daher darf Xalacom bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien hat sich gezeigt, dass weder Latanoprost noch Timolol eine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität haben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xalacom hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation von Xalacom-Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Patienten sollten keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Latanoprost-bedingte Nebenwirkungen betreffen vorwiegend das okuläre System. Aufgrund von Daten aus der Verlängerung von Zulassungsstudien mit Xalacom kam es bei 16-20% der Patienten zu einer verstärkten Irispigmentierung, die dauerhaft sein kann. In einer offenen, 5-jährigen Studie zur Sicherheit von Latanoprost kam es bei 33% der Patienten zu einer Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen des okulären Systems sind in der Regel vorübergehend und treten beim Eintropfen auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Timolol sind systemischer Art und umfassen Bradykardie, Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz, Bronchospasmen und allergische Reaktionen.

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel, wird Timolol systemisch in den Kreislauf resorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Beta-Blockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist niedriger als nach systemischer Anwendung. Die gelisteten Nebenwirkungen schließen auch jene ein, die innerhalb der Klasse der ophthalmischen Beta-Blocker gesehen werden.

Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Xalacom beobachtet wurden, sind unten aufgelistet.

Nebenwirkungen werden wie folgt nach Häufigkeit eingestuft: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 : Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Xalacom

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Sehr häufig</u> ($\geq 1/10$)	<u>Häufig</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Gelegentlich</u> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Verstärkte Irispigmentierung	Augenschmerzen, Augenreizung (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl)	Korneale Störungen, Konjunktivitis, Blepharitis, Hyperämie des Auges, verschwommenes Sehen, verstärkter Tränenfluss
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz

Zusätzlich wurden in klinischen Studien, Spontanmeldungen bzw. in der vorhandenen Literatur spezifische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung der einzelnen Wirkstoffkomponenten von Xalacom beschrieben.

Für Latanoprost:

Tabelle 2: Nebenwirkungen mit Latanoprost

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Nebenwirkungen</u>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes-Keratitis
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Augenerkrankungen	Veränderungen der Augenwimpern und der Flaumhaare am Augenlid (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung, Zunahme der Anzahl), punktförmige Keratitis, periorbitale Ödeme, Iritis, Uveitis, Makulaödeme einschließlich zystoider Makulaödeme, trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme, Hornhauterosionen, Trichiase, Iriszyste, Photophobie, Vertiefung der Augenlidfalte infolge von Veränderungen im Periorbitalbereich und am Augenlid, Augenlidödeme, lokalisierte Hautreaktionen an den Augenlidern, Pseudopemphigoid der Augenbindehaut*, Dunkelfärbung der Augenlidhaut
Herzerkrankungen	Angina pectoris*, instabile Angina pectoris, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma, Verschlechterung von bestehendem Asthma, Atemnot
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen

*Möglicherweise im Zusammenhang mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid

Für Timolol:

Tabelle 3: Nebenwirkungen mit Timololmaleat (Anwendung am Auge)

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Ausschläge, Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gedächtnisverlust, Schlaflosigkeit, Depressionen, Albträume
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall, zerebrale Ischämie, Schwindel, Verstärkung der Anzeichen und Symptome von Myasthenia gravis, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope
Augenerkrankungen	Choroidale Ablösung nach Filtrationsoperation (siehe Abschnitt 4.4), Hornhauterosion, Keratitis, Diplopie, verminderte Sensitivität der Hornhaut, Anzeichen und Symptome von Augenreizung (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss und Rötung), trockene Augen, Ptosis, Blepharitis, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzerkrankungen	Herzstillstand, Herzinsuffizienz, AV-Block, dekompensierte Herzinsuffizienz, Brustschmerzen, Arrhythmie, Bradykardie, Ödeme, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Kalte Hände und Füße, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit bereits vorhandener bronchospastischer Erkrankung), Husten, Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge, psoriasiformer Ausschlag, Verschlimmerung von Psoriasis, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautverkalkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Daten zur Überdosierung von Xalacom am Menschen liegen nicht vor.

Symptome

Symptome einer systemischen Überdosierung mit *Timolol* sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzstillstand.

Außer okulären Reizungen und Bindehauthyperämie sind keine weiteren Nebenwirkungen am Auge oder systemischen Nebenwirkungen nach Überdosierung von *Latanoprost* bekannt.

Behandlung

Bei Auftreten von Zeichen einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

Bei unabsichtlichem Verschlucken können folgende Informationen von Nutzen sein: Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist. Magenspülung, falls erforderlich. Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5-10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Diese Symptome waren mild bis mittelschwer und verschwanden ohne Behandlung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Ophthalmikum –Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten – Timolol, Kombinationen

ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Xalacom enthält zwei Wirkstoffe: Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Drucksenkung als jede Substanz einzeln verabreicht.

Latanoprost, ein Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben. Latanoprost beeinflusst die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke und die intraokuläre Blutzirkulation nicht wesentlich. Mittels Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affen Augen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszeinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein nichtselektiver Beta-1- und Beta-2-Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial depressorische oder membranstabilisierende Eigenwirkung. Timolol senkt den Augeninnendruck, indem es die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel drosselt.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, beruht jedoch wahrscheinlich auf Inhibition einer erhöhten Syntheserate von zyklischem AMP durch endogene beta-adrenerge Stimulation. Timolol

beeinflusst die Permeabilität für Plasmaproteine der Blut-Kammerwasser-Schranke nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die regionale Durchblutung des Auges.

Pharmakodynamische Effekte

Klinische Wirkung und Sicherheit

In Studien zur Dosisfindung bewirkte Xalacom deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen IOD verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie verabreicht.

In zwei kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über 6 Monate wurde die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Xalacom bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mmHg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer 2- bis 4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mmHg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mmHg bei Xalacom, 2,0 mmHg bei Latanoprost und 0,6 mmHg bei Timolol (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach 6 weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung von Xalacom immer noch anhaltend.

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass eine Verabreichung am Abend eine wirksamere Senkung des Augeninnendruckes herbeiführen könnte als eine Verabreichung am Morgen. Wenn jedoch eine Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts der Verabreichung - entweder morgens oder abends - abgegeben wird, sollten der Lebensstil der Patienten und die voraussichtliche Compliance berücksichtigt werden.

Bei unzureichender Wirksamkeit der fixen Kombination sollte beachtet werden, dass es Studienergebnisse gibt, die zeigen, dass die Anwendung einer freien Kombination von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein könnte.

Die Wirkung von Xalacom tritt innerhalb einer Stunde ein, und die maximale Wirkung wird nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Resorption

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodrug, das pharmakologisch per se inaktiv ist aber nach Hydrolyse durch Esterasen in der Cornea zur Säure von Latanoprost biologisch aktiv wird.

Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert.

Verteilung

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser (ca. 15 – 30 ng/ml) etwa zwei Stunden nach alleiniger topischer Anwendung von Latanoprost erreicht wird.

Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt.

Die Säure von Latanoprost hat eine Plasma-Clearance von 0,40 l/h/kg und ein geringes Verteilungsvolumen (0,16 l/kg), was zu einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 17 Minuten führt. Nach topischer Verabreichung am Auge beträgt die systemische Bioverfügbarkeit etwa 45%. Die Plasmaproteinbindung der Säure von Latanoprost beträgt 87%.

Biotransformation und Elimination

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

Timolol

Resorption und Verteilung

Die maximale Konzentration von Timolol im Kammerwasser wird bei topischer Applikation nach etwa einer Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10-20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge einmal täglich (300 Mikrogramm/Tag) erreicht.

Biotransformation

Die Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt 6 Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut.

Elimination

Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Xalacom

Pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Verhältnis

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht 1 bis 4 Stunden nach Verabreichung von Xalacom jedoch die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl das okuläre als auch das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe ist gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von Latanoprost- und Timolol-Augentropfen weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jeder der Komponenten zeigten kein Risiko für den Menschen. Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Cornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, beeinträchtigte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potential bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosierungen bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigte sich am Kaninchen bei Dosierungen von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-Fache der therapeutischen Dosis) und darüber embryofetale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

Bei Ratten zeigte Timolol keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität, bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Benzalkoniumchlorid

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E-339i)

Natriummonohydrogenphosphat (E-339ii)

Salzsäurelösung (zur Einstellung eines pH 6)
Natriumhydroxidlösung (zur Einstellung eines pH 6)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In vitro Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-hältigen Augentropfen mit Xalatan Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Xalacom verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch der Tropfflasche: 3 Jahre

Nach Anbruch der Tropfflasche: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Anbruch der Tropfflasche: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach Anbruch der Tropfflasche: Nicht über 25 °C lagern.
Innerhalb von 4 Wochen verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

Die Tropfflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfflasche (5 ml) aus Polyethylen mit Schraubkappe und Polyethylen-Schutzkappe.
Eine Tropfflasche enthält 2,5 ml Augentropfen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor dem Erstgebrauch muss die Schutzkappe entfernt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24204

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.09.2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

03/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSE IN ÖSTERREICH

1 x 2,5 ml