

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Xalacom**

50 Mikrogramm Latanoprost + 5 mg Timolol pro ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 6,8 mg Timololmaleat, entsprechend 5,0 mg Timolol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Benzalkoniumchlorid

Dinatriumhydrogenphosphat (E 339ii), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E 339i)

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid und 6,3 mg Phosphate pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Xalacom wird angewendet bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten) zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)
Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden. Die Dosis von 1 Tropfen täglich in das erkrankte Auge sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Durch nasolakrimale Okklusion oder durch ein 2-minütiges Schließen des Augenlids wird die systemische Resorption verringert.

Dies kann zu einer Abnahme systemischer Nebenwirkungen und zu einer Zunahme der lokalen Wirksamkeit führen.

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, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades ohne Herzschrittmacher, manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungSystemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird auch Xalacom systemisch resorbiert. Wegen der betaadrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen betaadrenergen Blockern. Nach einer topischen Anwendung am Auge ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen geringer als bei systemischer Gabe. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit Herzkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit einem Betablocker kritisch hinterfragt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen erwogen werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist auf Symptome für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen zu achten.

Wegen ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit einem Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Über kardiale Reaktionen und seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach Gabe von Timolol berichtet.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schwere Verlaufsformen einer Raynaud-Krankheit oder eines Raynaud-Syndroms) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege

Über Atembeschwerden, einschließlich letal verlaufender Bronchospasmen bei Asthmatikern, wurde nach Verabreichung von einigen ophthalmologischen Betablockern berichtet.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Xalacom vorsichtig eingesetzt werden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes sollten Betablocker nur mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmologische Betablocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

Bei Patienten, die bereits systemisch mit Betablockern behandelt werden und zusätzlich Xalacom erhalten, kann die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern kann nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Patienten unter Betablockertherapie, die laut Anamnese auf unterschiedliche Allergene mit Atopie und schwerer anaphylaktischer Reaktion reagieren, können auf eine wiederholte Exposition mit diesen Allergenen reaktiver reagieren und sprechen möglicherweise auf die üblichen Dosen Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen nicht an.

Choroidea-Ablösung

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurden Choroidea-Ablösungen nach filtrierenden Operationen beobachtet.

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemischen betaagonistischen Wirkungen von beispielsweise Adrenalin blockieren. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

Begleitmedikation

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe auch Abschnitt 4.5).

Andere Prostaglandin-Analoga

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Veränderungen der Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Zunahme des

braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16 bis 20% aller Patienten, die mit Xalacom bis zu 1 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 Irides beobachtet, d. h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/grau-braunen Irides, 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 Pigmentierung der Iris beobachtet, die Farbveränderung ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Nävi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert.

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.

Veränderungen von Augenlidern und Wimpern

In Verbindung mit der Anwendung von Latanoprost wurde über eine Dunklerfärbung der Lidhaut berichtet, die reversibel sein kann.

Latanoprost kann zu allmählichen Veränderungen von Wimpern und Flaumhaaren des behandelten Auges führen: Wimpern und Flaumhaare können länger und dicker werden und ihre Pigmentierung und Anzahl kann sich erhöhen. Außerdem kann es zu fehlgerichtetem Wachstum der Wimpern

kommen. Veränderungen der Wimpern sind nach einem Absetzen der Behandlung reversibel.

Glaukom

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

Keratitis herpetica

Latanoprost ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Keratitis herpetica in der Anamnese. Die Anwendung sollte vermieden werden bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Keratitis herpetica in der Anamnese, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandin-Analoga steht.

Makulaödem

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

Konservierungsmittel

Xalacom enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmologischen Präparaten verwendet wird. Zu Benzalkoniumchlorid wurde über punktförmige und/ oder toxisch-ulzerative Keratopathien berichtet, und es kann Irritationen am Auge verursachen. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut. Benzalkoniumchlorid sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Kontaktlinsen

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Xalacom kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Arzneimittelinteraktionsstudien mit Xalacom wurden nicht durchgeführt.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach der gleichzeitigen Gabe von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Wenn eine ophthalmologische Betablockerlösung zusammen mit oralen Calciumblockern, betaadrenergen Blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin gegeben wird, besteht die Möglichkeit eines additiven Effekts, der zu Hypotonie und/ oder ausgeprägter Bradykardie führen kann.

Unter einer kombinierten Behandlung mit CYP-2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine potenzierte systemische Betablockade (mit z. B. vermindertem Herzschlag, Depression) berichtet.

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannte Wirkung einer systemischen Betablockade kann sich verstärken, wenn Xalacom Patienten verabreicht wird, die bereits einen oralen Betablocker erhalten.

Mydriasis wurde gelegentlich berichtet, die aus der gleichzeitigen Anwendung eines ophthalmologischen Betablockers zusammen mit Adrenalin (Epinephrin) resultierte.

Eine hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern potenziert werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Latanoprost

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

Timolol

Es liegen keine ausreichenden Daten zur

Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Bei oraler Einnahme von Betablockern haben epidemiologische Studien keine Missbildungen, jedoch das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung gezeigt. Wenn Betablocker bis zur Geburt gegeben wurde, wurden bei den Neugeborenen darüber hinaus Symptome einer Betablockade (wie z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemstörungen und Hypoglykämie) beobachtet. Wenn Xalacom bis zur Geburt gegeben wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig überwacht werden.

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

Stillzeit

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei den therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass in der Muttermilch ausreichende Spiegel zur Erzeugung klinischer Symptome einer Betablockade beim Kind auftreten. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

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

Fertilität

In Tierstudien wurden weder bei Latanoprost noch bei Timolol Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

Tabelle 1 siehe Seite 4.

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 auch, kann die Instillation von Augentropfen zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Sicht führen. Bis diese vorüber ist, dürfen Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Latanoprost betreffen das Auge. Daten aus der Verlängerungsphase von Studien mit Xalacom zeigen, dass 16 bis 20% der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die dauerhaft sein kann. 33% der Patienten in einer 5-jährigen offenen Verträglichkeitsstudie mit Latanoprost entwickelten

eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen am Auge sind meistens vorübergehend und treten bei Verabreichung der Dosis auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, Stauungsinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischer Reaktionen.

Wie auch andere topisch applizierte Ophthalmika wird Timolol in die systemische Zirkulation resorbiert. Das kann zu ähnlichen unerwünschten Wirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Nach Anwendung topischer Ophthalmika ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen jedoch niedriger als bei systemischer Gabe. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker gesehenen Nebenwirkungen ein.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Zusammenhang mit Xalacom sind im Folgenden aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $<1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $<1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen von Xalacom wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder der vorhandenen Literatur berichtet.

Für Latanoprost:

Siehe Tabelle 2

Für Timolol:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Behandlung

Bei Auftreten von Symptomen einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch und supportiv sein.

Falls dieses Arzneimittel unbeabsichtigter Weise verschluckt wurde, könnte folgende Information 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 bis 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; Betablocker; Timolol-Kombinationen
ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Xalacom enthält die beiden 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 prostanoide 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 hat keinen signifikanten Effekt auf die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokuläre Blutzirkulation. Mittels Fluoreszenzangiographie konnte gezeigt werden, dass eine

Tabelle 1: In Studien zu Xalacom beobachtete Nebenwirkungen			
Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Verstärkte Pigmentierung der Iris	Augenschmerzen, Irritationen des Auges (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl)	Korneale Störungen, Konjunktivitis, Blepharitis, Hyperämie des Auges, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz

Tabelle 2 zu Nebenwirkungen: Latanoprost

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Keratitis herpetica
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Augenerkrankungen	Veränderungen an Wimpern und Flaumhaaren (länger, dicker, stärker pigmentiert sowie erhöhte Anzahl), Keratitis punctata, periorbitales Ödem, Iritis, Uveitis, Makulaödem, einschließlich zystoides Makulaödem, trockene Augen, Keratitis, Hornhautödem, Hornhauterosion, Trichiasis, Iriszyste, Photophobie, Veränderungen des Periorbitalbereichs und des Lides, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulcus führen, Augenlidödem, örtlich begrenzte Hautreaktion auf den Augenlidern, Pseudopemphigoid der Bindehaut des Auges*, Dunklerfärbung der Lidhaut
Herzerkrankungen	Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen

* Könnte möglicherweise mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid in Verbindung stehen.

Tabelle 3 zu Nebenwirkungen: Timololmaleat (Verabreichung am Auge)

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Ausschlag, Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gedächtnisverlust, Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Zerebrovaskuläre Zwischenfälle, zerebrale Ischämie, Schwindel, vermehrte Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope
Augenerkrankungen	Ablösung der Choroidea nach einer filtrierenden Operation (siehe Abschnitt 4.4), Hornhauterosion, Keratitis, Diplopie, reduzierte Empfindlichkeit der Hornhaut, Anzeichen und Symptome von okulärer Irritation (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränen und Rötung), trockene Augen, Ptosis, Blepharitis, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzerkrankungen	Herzstillstand, Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Stauungsinsuffizienz, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmien, Bradykardie, Ödeme, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Kalte Hände und Füße, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehendem bronchospastischen Leiden), Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dysgeusie, Dyspepsie, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, psoriasisartiger Ausschlag, Verschlechterung von Psoriasis, Alopezie
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit

chronische Behandlung mit Latanoprost an Affenaugen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein beta-1- und beta-2-adrenerger (nichtselektiver) Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial dämpfende 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 der Blut-Kammerwasser-Schranke nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die Durchblutung des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit 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 klinischen Doppelblindstudien über 6 Monate wurde die augeninnendrucksenkende 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 5mmHg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1mmHg bei Xalacom, 2,0mmHg bei Latanoprost und 0,6mmHg bei Timolol (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach 6 weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung von Xalacom immer noch anhaltend.

Vorhandene Daten weisen darauf hin, dass eine Anwendung am Abend den Augeninnendruck effektiver senkt als eine Anwendung am Morgen. Dennoch sollte bei der Entscheidung, ob eine morgendliche oder abendliche Anwendung empfohlen wird, der persönliche Lebensstil des Patienten und seine voraussichtliche Compliance mit einbezogen werden.

Es sollte beachtet werden, dass Studiendaten zufolge bei nicht ausreichender

Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung von Xalacom tritt innerhalb 1 Stunde ein, und die maximale Wirkung ist 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 eine Isopropylester-Prodrug, die pharmakologisch an sich inaktiv ist. Nach Hydrolyse zur Säure in der Kornea wird Latanoprost biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Kornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert.

Verteilung

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser (ca. 15 bis 30 ng/ml) etwa 2 Stunden nach topischer Anwendung von Latanoprost allein erreicht wird. Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Auglider verteilt.

Die Säure von Latanoprost hat eine Plasmaclearance 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 1 Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10 bis 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

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Das okuläre und das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe sind 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 Kornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, hemmte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosen bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich am Kaninchen bei Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa dem 100-Fachen der therapeutischen Dosis) und darüber embryotoxische Effekte, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet waren.

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 1 H₂O (E 339i), Dinatriumhydrogenphosphat (E 339ii), Salzsäurelösung 10% (zur Einstellung auf pH 6,0), Natriumhydroxidlösung 10% (zur Einstellung auf pH 6,0), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Xalacom 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 dem ersten Öffnen: 3 Jahre

Nach Öffnen des Tropfbehältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nach dem ersten Öffnen des Tropfbehältnisses: Nicht über 25 °C lagern. Innerhalb von 4 Wochen verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

Das Tropfbehältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Sonnenlicht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis (5 ml) aus Polyethylen mit Schraubkappe und Schutzkappe aus Polyethylen als Originalitätsverschluss

1 Tropfbehältnis enthält 2,5 ml Lösung.

Packungsgrößen

Packungen mit 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml und 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

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

80361.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

02. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

15. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig