

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 equivalent aan 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 vermindering van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op topische bètablokkers of op prostaglandine-analogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

De aanbevolen dosering bedraagt één oogdruppel in het (de) aangetaste oog (ogen), éénmaal per dag.

Als een dosis is overgeslagen moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gebruikelijk. Eén oogdruppel per dag in het (de) aangetaste oog (ogen) niet overschrijden.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Contactlenzen dienen voor de instillatie van de oogdruppels uitgenomen te worden en kunnen na 15 minuten opnieuw ingebracht worden (zie rubriek 4.4).

Indien meer dan één topisch oftalmologisch geneesmiddel gebruikt wordt, moeten de geneesmiddelen toegediend worden met een interval van minstens vijf minuten.

Bij toepassing van nasolacrimale occlusie of bij het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten, wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit.

4.3 Contra-indicaties

Xalacom is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Reactieve aandoening van de luchtwegen inclusief bronchiaal astma of antecedenten van bronchiaal astma, ernstig chronisch obstructief longlijden.
- Sinusale bradycardie, sick sinus-syndroom, sino-atriaal blok, AV blok van de 2de of de 3de graad 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

Net zoals andere topisch toegediende oftalmologische producten, wordt Xalacom systemisch geresorbeerd. Omwille van zijn bèta-adrenerg bestanddeel timolol, kunnen dezelfde soort cardiovasculaire, pulmonaire en andere bijwerkingen optreden zoals met de systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische absorptie.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina en hartfalen) en hypotensie moet de behandeling met bètablokkers 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.

Als gevolg van hun negatief effect op de geleidingstijd mogen bètablokkers alleen met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan 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) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Respiratoire reacties, inclusief dood ten gevolge van bronchospasme bij astmapatiënten, werden gerapporteerd na toediening van sommige oftalmische bètablokkers. Xalacom moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met licht/matig chronisch obstructief longlijden (COPD) en mag alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Hypoglycemie/diabetes

Bètablokkers dienen met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met spontane hypoglycemie of bij patiënten met instabiele diabetes aangezien bètablokkers tekenen en symptomen van acute hypoglycemie kunnen maskeren.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Aandoeningen van het hoornvlies

Oftalmische bètablokkers kunnen tot droge ogen leiden. Patiënten met een aandoening van het hoornvlies moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Andere bètablokkers

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkers kunnen versterkt zijn indien timolol toegediend wordt aan patiënten die reeds behandeld worden met een systemische bètablokker. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend worden opgevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Het is mogelijk dat, tijdens een behandeling met bètablokkers, patiënten met antecedenten van atopie of ernstige anafylactische reacties voor een reeks allergenen, sterker reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosissen adrenaline die toegediend worden om anafylactische reacties te behandelen.

Loslating van de choroïdea

Een loslating van de choroïdea werd gerapporteerd bij toediening van een therapie (bijv. timolol, acetazolamide) voor de onderdrukking van kamerwater na filtratieprocedures.

Anesthesie tijdens chirurgische ingrepen

Bètablokkerende oftalmische preparaten kunnen de effecten van een systemische bèta-agonist, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht wanneer de patiënt timolol krijgt.

Gelijktijdige behandelingen

Timolol kan interacties vertonen 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 de ogen geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te verhogen. Vergelijkbaar met de ervaring met latanoprost in oogdruppels werd bij 16-20% van alle patiënten gedurende maximaal 1 jaar behandeld met Xalacom een verhoogde irispigmentatie gezien (gebaseerd op foto's). Dit effect werd vooral waargenomen bij patiënten met polychrome iris, bijvoorbeeld bruin-groen, bruin-geel of blauw/grijs-bruin en is te wijten aan een toename van de hoeveelheid melanine in de melanocyten van het stroma van de iris. De bruine pigmentatie die de

pupil omgeeft, breidt zich typisch concentrisch uit in de periferie van het aangetaste oog, maar de volledige iris of delen ervan kunnen meer bruinachtig worden. Bij patiënten met homogene oogkleur (blauw, grijs, groen of bruin) werden deze veranderingen slechts zelden waargenomen tijdens 2 jaar behandeling in klinische studies met latanoprost.

De verandering van de kleur van de iris verloopt traag en kan onopgemerkt blijven gedurende meerdere maanden tot jaren. Ze werd niet in verband gebracht met een bepaald symptoom of een bepaalde pathologische verandering.

Bij het stopzetten van de behandeling werd geen verdere toename van de bruine pigmentatie van de iris waargenomen, maar de bereikte kleurveranderingen kunnen blijvend zijn.

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

Er werd geen accumulatie van pigment waargenomen in het trabeculair netwerk of op een andere plaats in de voorste oogkamer, maar de patiënten moeten wel regelmatig onderzocht worden en in functie van de klinische situatie, kan de behandeling stopgezet worden in geval van verhoogde pigmentatie van de iris.

Vooraleer een behandeling op te starten, moeten de patiënten op de hoogte gebracht worden van de mogelijke verandering van de oogkleur. Een unilaterale therapie kan leiden tot een blijvende 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 gedocumenteerde ervaring met het gebruik van latanoprost bij inflammatoir, neovasculair of chronisch gesloten-kamerhoek glaucoom, bij open-kamerhoekglaucoom bij patiënten met pseudofakie en bij pigmentair glaucoom. Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen gedocumenteerde ervaring bij acute aanvallen van gesloten-kamerhoekglaucoom. Tot wanneer men over meer ervaring beschikt, dient Xalacom bijgevolg met voorzichtigheid gebruikt te worden in deze omstandigheden.

Herpetische keratitis

Latanoprost moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis en moet vermeden worden in geval van actieve herpes simplex keratitis en bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende herpetische keratitis, die specifiek met prostaglandine-analogen geassocieerd is.

Macula-oedeem

Macula-oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem, werd tijdens de behandeling met latanoprost gerapporteerd. Dit was vooral het geval bij afake, pseudofake patiënten die een scheur vertoonden in het achterste oogkapsel, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem. Xalacom moet met voorzorg gebruikt worden bij deze patiënten.

Bewaarmiddel

Xalacom bevat benzalkoniumchloride, dat vaak gebruikt wordt als bewaarmiddel in oftalmische 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 moeten verwijderd worden vóór de toediening van Xalacom maar mogen na 15 minuten opnieuw ingebracht worden (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen specifieke geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met Xalacom.

Er zijn meldingen geweest van paradoxale stijgingen van de intraoculaire druk na concomitante oftalmische toediening van twee prostaglandine-analogen. Daarom is het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

De kans bestaat dat bijkomende effecten optreden, die leiden tot hypotensie en/of uitgesproken bradycardie wanneer een oftalmische bètablokkeroplossing gelijktijdig wordt toegediend met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blockers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine.

Versterkte systemische bètablokkade (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 bètablokkers kunnen versterkt zijn indien Xalacom toegediend wordt aan patiënten die reeds behandeld worden met een orale bèta-adrenerge blokker, en het gebruik van twee of meer topische bèta-adrenerge blockers wordt niet aanbevolen.

Mydriasis als gevolg van het gelijktijdige gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) is af en toe gemeld.

De hypertensieve reactie na abrupt stoppen met clonidine kan versterkt worden bij gebruik van bètablokkers.

Bètablokkers kunnen het hypoglycemiërend effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglycemie maskeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Latanoprost

Er bestaan geen adequate gegevens over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben een reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend.

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 absorptie.

Uit epidemiologische onderzoeken zijn geen misvormingen gebleken, maar ze tonen wel een risico aan voor groeiachterstand in de baarmoeder wanneer bètablokkers oraal worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademhalingsnood en hypoglycemie) waargenomen bij pasgeborenen wanneer bètablokkers tot aan de bevalling werden toegediend. Als Xalacom tot aan de bevalling wordt toegediend, moet de pasgeborene de eerste levensdagen nauwlettend worden opgevolgd.

Bijgevolg mag Xalacom niet gebruikt worden gedurende de zwangerschap (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Bètablokkers 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 bètablokkade op te wekken bij de zuigeling. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische absorptie.

Latanoprost en zijn metabolieten kunnen overgaan in de moedermelk. Xalacom mag bijgevolg niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In studies bij dieren werd geen effect van latanoprost of timolol op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid vastgesteld.

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 zicht. Zolang dit niet verdwenen is, dienen de patiënten geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van latanoprost hebben betrekking op het oculair stelsel. In gegevens van de verlengingsfase van de belangrijkste studies met Xalacom ontwikkelden 16-20% een verhoogde irispigmentatie die permanent kan zijn. In een open, 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelden 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn over het algemeen voorbijgaand en doen zich voor bij de toediening van de dosis. Voor timolol zijn de ernstigste bijwerkingen systemisch van aard, met name bradycardie, aritmie, congestief hartfalen, bronchospasme en allergische reacties.

Zoals andere oftalmica die topisch worden gebruikt, wordt timolol in de systemische bloedsomloop geabsorbeerd. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals deze worden waargenomen met systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten bijwerkingen die binnen de klasse van oftalmische bètablokkers worden waargenomen.

De behandeling-gerelateerde bijwerkingen in de klinische studies met Xalacom zijn hieronder opgesomd.

De bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt volgens hun frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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

Bijkomende bijwerkingen werden gemeld in verband met het gebruik van de individuele componenten van Xalacom in klinische studies, spontane meldingen of in de beschikbare literatuur.

Voor latanoprost zijn deze bijwerkingen:

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 ooglid-wijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidpleet; ooglid-oedeem; 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
Maagdarmsstelselaandoeningen*	Misselijkheid*; braken*
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 deze bijwerkingen:

Tabel 3: bijwerkingen voor timololmaleaat (oculaire toediening)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties, inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en generaliseerde huiduitslag, pruritus

Tabel 3: bijwerkingen voor timololmaleaat (oculaire toediening)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
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

Gevallen van verkalking van het hoornvlies werden zeer zelden gemeld bij gebruik van oogdruppels, oplossing die fosfaten bevatten bij bepaalde patiënten met significant beschadigde hoornvliesen.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar van overdosering met Xalacom bij de mens.

Symptomen

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

Behalve oogirritatie en hyperemie van de conjunctiva werden er geen andere oculaire of systemische bijwerkingen beschreven in geval van een overdosering met latanoprost.

Behandeling

Als er symptomen van overdosering optreden, moet men een symptomatische en ondersteunende behandeling instellen.

Wanneer per ongeluk ingenomen, kan de volgende informatie zinvol zijn: Studies hebben aangetoond dat timolol niet vlot geëlimineerd wordt via dialyse. Maagspoeling indien nodig. Latanoprost wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd tijdens de eerste passage in de lever. Een intraveneuze infusie met 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5 – 10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, warmte-opstoten en zweten. Deze symptomen waren mild tot matig en verdwenen zonder behandeling binnen de 4 uur na het stopzetten van de infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bètablokkers voor oftalmologisch gebruik, associaties die timolol bevatten.

ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Xalacom bestaat uit twee bestanddelen: latanoprost en timololmaleaat. Beide bestanddelen verlagen de verhoogde intraoculaire druk (IOD) via verschillende werkingsmechanismen en hun gecombineerd effect resulteert in een additionele daling van de IOD vergeleken met elke component afzonderlijk toegediend.

Latanoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$ analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist, die de IOD verlaagt door het bevorderen van de afvoer van kamerwater. Zijn belangrijkste werkingsmechanisme is een toegenomen uveosclerale afvoer. Bij de mens werd ook een lichte toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de trabeculaire uitstroomweerstand) waargenomen. Latanoprost heeft geen significant effect op de productie van kamerwater, de bloed-voorkamerwaterbarrière of de intraoculaire bloedcirculatie. Met behulp van fluoresceïne-angiografie is geen effect aangetoond op retinale bloedvaten van chronisch met latanoprost behandelde apenogen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan. Tijdens een kortstondige behandeling induceerde latanoprost geen fluoresceïnelekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

Timolol is een (niet selectieve) antagonist van de bèta-1 en bèta-2 adrenerge receptoren zonder significante intrinsieke sympathicomimetische, directe myocardio-depressieve of membraanstabilerende activiteit. Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater in het ciliaire epitheel.

Zijn precieze werkingsmechanisme is niet duidelijk gekend, maar een inhibitie van de toegenomen synthese van cyclisch AMP als gevolg van de endogene bèta-adrenerge stimulatie is waarschijnlijk. Timolol bleek de permeabiliteit van de bloed-voorkamerwaterbarrière voor plasmaproteïnen niet

significant te beïnvloeden. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale doorbloeding van het oog na een chronische behandeling.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In dosisbepalende studies veroorzaakte Xalacom significant grotere dalingen van gemiddelde overdagse IOD vergeleken met latanoprost en timolol éénmaal daags toegediend als monotherapie. In twee goed gecontroleerde, dubbelblinde, zes maanden durende klinische studies werd het effect van Xalacom op de verlaging van de IOD vergeleken met latanoprost en timolol monotherapie bij patiënten met een IOD van minstens 25 mmHg of meer. Na een inlooperperiode van 2-4 weken met timolol (gemiddeld 5 mmHg daling van IOD vanaf opname in klinische studie) werden bijkomende dalingen in gemiddelde overdagse IOD geobserveerd van 3,1, 2,0 en 0,6 mmHg na 6 maanden behandeling voor respectievelijk Xalacom, latanoprost en timolol (tweemaal daags). Het IOD verlagend effect van Xalacom werd behouden tijdens de 6 maanden open verlenging van deze studies.

Bestaande gegevens suggereren dat een avonddosering de IOD doeltreffender zou verlagen dan een ochtenddosering. Bij de keuze van een ochtend- of avonddosering moet echter voldoende rekening worden gehouden met de levensstijl en de mogelijke therapietrouw van de patiënt.

Indien met een vaste combinatie niet het gewenste resultaat wordt bereikt, zouden volgens studieresultaten een tweemaal daagse toediening van timolol en een éénmaal daagse toediening van latanoprost nog voldoende doeltreffend zijn.

De werking van Xalacom treedt op binnen het uur; het maximaal effect wordt bereikt binnen de 6-8 uur. Een adequate intraoculaire drukverlaging is aangetoond tot 24 uur na dosering na meermaalse toediening.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost

Absorptie

Latanoprost is een isopropylester prodrug die op zich inactief is maar die biologisch actief wordt na hydrolyse tot latanoprostzuur door de esterasen die voorkomen in de cornea. De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en de totale hoeveelheid product die in het kamerwater komt, wordt gehydrolyseerd tijdens de passage doorheen de cornea.

Distributie

Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater ongeveer 15-30 ng/ml bedraagt; deze concentratie wordt ongeveer 2 uur na topische toediening van alleen latanoprost bereikt. Bij de aap, wordt latanoprost, na topische toediening, vooral verspreid in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden.

Latanoprostzuur heeft een plasmaklaring van 0,40 l/h/kg en een klein distributievolume, 0,16 l/kg, wat zijn zeer kort halfleven van 17 minuten verklaart. Na topische toediening in het oog bedraagt de systemische biologische beschikbaarheid van latanoprostzuur 45%. Latanoprostzuur bindt voor 87% aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie en eliminatie

Latanoprostzuur wordt nagenoeg niet gemetaboliseerd in het oog. De metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk in de lever. In dierstudies hadden de belangrijkste metabolieten, 1,2-dinor en 1,2,3,4-tetranor, geen of een geringe biologische activiteit; ze worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine.

Timolol

Absorptie en distributie

De maximale concentratie van timolol in het kamerwater wordt ongeveer 1 uur na de topische toediening van de oogdruppels bereikt. Een deel van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie bedraagt 1 ng/ml; deze concentratie wordt bereikt 10 – 20 minuten na de topische toediening van één oogdruppel in elk oog, éénmaal per dag (300 microgram/dag).

Biotransformatie

Het halfleven van timolol in het plasma bedraagt ongeveer 6 uur. Timolol wordt vooral gemetaboliseerd in de lever.

Eliminatie

De metabolieten worden samen met een hoeveelheid ongewijzigd timolol in de urine uitgescheiden.

Xalacom

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen latanoprost en timolol, alhoewel er, in vergelijking met een monotherapie, een ongeveer tweevoudige verhoogde concentratie van het latanoprostzuur in het kamerwater was, 1 tot 4 uur na toediening van Xalacom.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het oculair en systemisch veiligheidsprofiel van de individuele bestanddelen is goed gekend. Er werden geen oculaire of systemische bijwerkingen waargenomen bij konijnen die topisch behandeld werden met de vaste combinatie of met gelijktijdig gebruik van latanoprost en timolol oogdruppels. Studies in verband met de farmacologische veiligheid, de genotoxiciteit en de carcinogeniciteit, uitgevoerd voor elk van de bestanddelen, toonden geen bijzondere risico's voor de mens. Latanoprost had geen invloed op de wondheling van de cornea in het oog van het konijn, terwijl timolol dit proces in ogen van konijnen en apen inhijbeert als deze vaker dan éénmaal per dag wordt toegediend.

Voor latanoprost werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen teratogeen potentieel bij ratten en konijnen vastgesteld. Er werd geen embryotoxiciteit geobserveerd bij ratten na intraveneuze dosissen tot 250 microgram/kg/dag. Latanoprost veroorzaakte evenwel embryofoetale toxiciteit, gekarakteriseerd door een toegenomen incidentie van late resorptie en abortus en door een verminderd foetaal gewicht, bij konijnen bij intraveneuze dosissen van 5 microgram/kg/dag (ongeveer 100 maal de klinische dosis) of meer. Timolol had geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten of teratogene potentie bij muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Benzalkoniumchloride

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (E339i)

Dinatriumfosfaat (E339ii)

Zoutzuuroplossing (voor aanpassen pH tot 6,0)

Natriumhydroxideoplossing (voor aanpassen pH tot 6,0)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro studies hebben aangetoond dat precipitatie optreedt als oogdruppels die thiomersal bevatten gemengd worden met Xalatan. Als zulke geneesmiddelen samen met Xalacom worden gebruikt, moeten de oogdruppels toegediend worden met een interval van ten minste 5 minuten.

6.3 Houdbaarheid

Voor eerste opening: 3 jaar

Houdbaarheid na opening van het flesje: 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).

Het flesje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flesje (5 ml) met druppelpipet van polyethyleen met een schroefdop met veiligheidsdop van polyethyleen.

Elk flesje bevat 2,5 ml oplossing voor oogdruppels.

Verpakkingsgrootten: 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 veiligheidsdop moet verwijderd worden voor gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare, Terhulpsessesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE226597

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/09/2001

Datum van laatste verlenging: 15/12/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

Datum van goedkeuring: 12/2023