

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost/Timolol EG 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 200 microgram benzalkoniumchloride.

Elke ml oplossing bevat 6,31 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

De oplossing is een heldere, kleurloze vloeistof, vrij van zichtbare deeltjes.

pH 5,5 – 6,5; osmolaliteit 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vermindering van de intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op topische bètablokkers of op prostaglandineanalogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aanbevolen dosering voor volwassenen (inclusief bejaarden):

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

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

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

Bij toepassing van nasolacrimale oclusie 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.

Pediatrische patiënten:

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

4.3 Contra-indicaties

Latanoprost/Timolol EG 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, sinoatriaal 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 één 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 Latanoprost/Timolol EG 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 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. Latanoprost/Timolol EG 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.

Hypoglykemie/diabetes:

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

Bètablokkers kunnen ook de tekens van hyperthyroïdie 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 intra-oculaire 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.

Het gebruik van twee topische bètablokkers of van twee topische prostaglandines is niet aanbevolen.

Oculaire effecten:

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 latanoprost/timolol een verhoogde irispigmentatie gezien (gebaseerd op foto's). Dit effect werd vooral waargenomen bij patiënten met polychrome iris, bijvoorbeeld groenbruin, geelbruin of blauw/grijsbruin 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.

Er is geen gedocumenteerde ervaring met het gebruik van latanoprost bij inflammatoir, neovasculair of chronisch gesloten-kamerhoek glaucoom, bij openkamerhoekglaucoom 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 geslotenkamerhoekglaucoom. Tot wanneer men over meer ervaring beschikt, dient Latanoprost/Timolol EG bijgevolg met voorzichtigheid gebruikt te worden in deze omstandigheden.

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 prostaglandineanalogen geassocieerd is.

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. Latanoprost/Timolol EG moet met voorzorg gebruikt worden bij deze patiënten.

Gebruik van contactlenzen:

Latanoprost/Timolol EG bevat benzalkoniumchloride, dat vaak gebruikt wordt als bewaarmiddel in oftalmische producten. Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het punctaat keratopathie en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaakt, dat het oogirritatie kan veroorzaken en is bekend dat het zachte contactlenzen verkleurt. Een zorgvuldig toezicht is vereist bij frequent of langdurig gebruik van Latanoprost/Timolol EG bij patiënten met droge ogen of bij aandoeningen waarbij het hoornvlies is aangetast. Zachte contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride resorberen en zij moeten verwijderd worden voor de toediening van Latanoprost/Timolol EG maar mogen na 15 minuten opnieuw ingebracht worden (zie rubriek 4.2).

Fosfaten

Latanoprost/Timolol EG bevat 6,31 microgram fosfaten in elke ml. Er is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van corneacalcificatie bij het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijke beschadiging van het hoornvlies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen specifieke geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met latanoprost/timolol.

Er zijn meldingen geweest van paradoxaal stijgingen van de intraoculaire druk na concomitante oftalmische toediening van twee prostaglandineanalogen. 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 blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine.

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

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkers kunnen versterkt zijn indien Latanoprost/Timolol EG toegediend wordt aan patiënten die reeds behandeld worden met een orale bèta-adrenerge blokker, en het gebruik van twee of meer topische bèta-adrenerge blokkers 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 hypoglykemiërende effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekens en de symptomen van hypoglykemie 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 hypoglykemie) waargenomen bij pasgeborenen wanneer bètablokkers tot aan de bevalling werden toegediend. Als Latanoprost/Timolol EG tot aan de bevalling wordt toegediend, moet de pasgeborene de eerste levensdagen nauwlettend worden opgevolgd.

Bijgevolg mag Latanoprost/Timolol EG 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 metaboliëten kunnen overgaan in de moedermelk.

Latanoprost/Timolol EG 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

Instillatie van oogdruppels kan 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 latanoprost/timolol 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 die 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 behandelingsgerelateerde bijwerkingen in de klinische studies met latanoprost en timolol zijn hieronder opgesomd.

De bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt volgens hun frequentie:

zeer vaak	($\geq 1/10$)
vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
soms	($\geq 1/1000, < 1/100$)
zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
zeer zelden	($< 1/10.000$)
niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: Hoofdpijn

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: Verhoogde irispigmentatie

Vaak: Oogirritatie (inclusief steken, branden, jeuken, gevoel van vreemd lichaam), oogpijn

Soms: Hyperemie van het oog, conjunctivitis, wazig zien, verhoogde tranenvloed, blefaritis, hoornvlies-aandoeningen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: Huiduitslag, pruritus

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

Voor latanoprost zijn deze bijwerkingen:

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Herpetische keratitis

Zenuwstelselaandoeningen:

Duizeligheid

Oogaandoeningen:

Wijzigingen van de wimpers en donsharen (toename van de lengte, de dikte, de pigmentatie en het aantal), puntvormige epitheliale erosies, periorbitaal oedeem, iritis/uveïtis, macula-oedeem (bij afake, pseudofake patiënten met een scheur in de achterste lenskapsels of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem), droge ogen, keratitis, oedeem en erosies van de cornea, oogwimpers die verkeerd gericht zijn en die soms aanleiding geven tot oogirritatie, iriscyste, fotofobie, periorbitale en ooglid-wijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidspleet, pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva⁺.

Hartaandoeningen:

Angina, angina onstabiel, palpaties

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Astma, verergering van astma, dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: Misselijkheid, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Verdonkering van de huid van de oogleden

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Gewrichtspijn, spierpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Borstpijn

+ Kan potentieel verband houden met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride

Voor timolol zijn deze bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen:

Systemische allergische reacties, voornamelijk angioneurotisch oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde rash, pruritus, anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Hypoglykemie

Psychische stoornissen:

Slapeloosheid, depressie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen:

Syncope, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename van de tekens en symptomen van myasthenia gravis, duizeligheid, paresthesie en hoofdpijn

Oogaandoeningen:

Tekens en symptomen van oogirritatie (bijv. brandend, stekend, jeukend, tranend gevoel, roodheid), blefaritis, keratitis, wazig zien en loslating van de choroïdea na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4), verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, droge ogen, erosie van het hoornvlies, ptosis, diplopie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Oorsuizen

Hartaandoeningen:

Bradycardie, pijn op de borst, hartkloppingen, oedeem, aritmie, congestief hartfalen, AV blok, hartstilstand, hartfalen

Bloedvataandoeningen:

Hypotensie, fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Bronchospasme (vooral bij patiënten met vooraf bestaande bronchospastische ziekte), dyspneu, hoest

Maagdarmstelselaandoeningen:

Dysgeusie, misselijkheid, dyspepsie, diarree, droge mond, buikpijn, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Alopecie, psoriasiforme uitslag of verergering van psoriasis, huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

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 die fosfaten bevatten bij bepaalde patiënten met significant beschadigde hoornvliezen.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar van overdosering met latanoprost/timolol bij de mens.

De symptomen van een systemische overdosering met timolol zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en hartstilstand. Als deze symptomen optreden, moet men een symptomatische en ondersteunende behandeling instellen. Studies hebben aangetoond dat timolol niet vlot geëlimineerd wordt via dialyse.

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

Indien latanoprost accidenteel wordt ingeslikt, kan de volgende informatie nuttig zijn:

Behandeling: maagspoeling indien nodig. Symptomatische behandeling.

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:

Latanoprost/Timolol EG 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing bestaat uit twee bestanddelen: latanoprost en timololmaleaat. Beide bestanddelen verlagen de verhoogde intra-oculaire 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_{2α} analoog, is een selectieve prostaanoïd-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 bloedvoorkamerwaterbarrière of de intra-oculaire 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 membraanstabiliserende 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 effecten:

In dosisbepalende studies veroorzaakte latanoprost/timolol significant grotere dalingen van gemiddelde overdagse IOD vergeleken met latanoprost en timolol eenmaal daags toegediend als monotherapie. In twee goed gecontroleerde, dubbelblinde, zes maanden durende klinische studies werd het effect van latanoprost/timolol 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 latanoprost/timolol, latanoprost en timolol (tweemaal daags). Het IOD verlagend effect van latanoprost/timolol 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 eenmaal daagse toediening van latanoprost nog voldoende doeltreffend zijn.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost:

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. 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.

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:

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 een oogdruppel in elk oog, eenmaal per dag (300 microgram/dag). Het halfleven van timolol in het plasma bedraagt ongeveer 6 uur. Timolol wordt vooral gemetaboliseerd in de lever. De metabolieten worden samen met een hoeveelheid ongewijzigd timolol in de urine uitgescheiden.

Latanoprost/timolol:

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen latanoprost en timolol, hoewel 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 latanoprost/timolol.

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 inhibeert als deze vaker dan eenmaal 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
Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat
Dinatriumwaterstoffosfaat dodecahydraat
Gezuiverd water
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Zoutzuur voor pH-aanpassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Na eerste opening: 28 dagen – Bewaren beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Voor bewaarcondities na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante LDPE flesjes met transparante LDPE druppelpipet en witte HDPE schroefdop.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE466657

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/11/2014.
Datum van laatste verlenging: 25/02/2016.

10. DATUM VAN GOEKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2022.
Datum van herziening van de tekst: 03/2022.