

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost-Timolol AB 50 mcg/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.

Hulpstof met bekend effect: benzalkoniumchloride 0,2 mg/ml en fosfaten 6,31 mg/ml overeenkomend met 0,2 mg/druppel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

De oplossing is een transparante kleurloze vloeistof.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Latanoprost-Timolol AB 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 voor volwassenen (inclusief ouderen):

Aanbevolen behandeling is eenmaal daags één oogdruppel in het (de) aangetaste oog (ogen).

Wanneer er één dosis wordt gemist, dient de behandeling volgens plan door te gaan met de volgende dosis. De dosis mag niet meer dan één druppel per dag in het (de) aangetaste oog (ogen) zijn.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van latanoprost-timolol bij kinderen en volwassenen zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening:

Contactlenzen dienen vóór het inbrengen van de oogdruppels te worden verwijderd en kunnen na 15 minuten weer worden ingebracht (zie rubriek 4.4).

Wanneer er meer dan één topisch ophthalmicum wordt gebruikt, dienen de geneesmiddelen met een tussenpoos van minimaal vijf minuten te worden toegediend.

Bij het toepassen van nasolacrimale occlusie of het gedurende twee minuten sluiten van de oogleden, wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan resulteren in een vermindering van systemische bijwerkingen en een verhoging van lokale activiteit.

4.3 Contra-indicaties

Latanoprost-Timolol AB is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Reactieve aandoening van de luchtwegen inclusief astmatische bronchitis of een voorgeschiedenis van astmatische bronchitis, ernstige chronisch obstructieve longziekte.
- Sinusbradycardie, sick-sinussyndroom sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, niet onder controle gehouden met een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

Zoals andere topisch toegepaste ophthalmica wordt Latanoprost-Timolol AB systemisch geabsorbeerd. Vanwege de bèta-adrenerge component timolol, kunnen dezelfde types cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als degene die worden gezien bij systemische bèta-adrenerge blokkers. Het optreden van systemische ADR's na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 voor het verminderen van de systemische absorptie.

Hartstoornissen

Bij patiënten met cardiovasculaire ziekten (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina en hartfalen) en hypotensie dient de behandeling met bètablokkers kritisch bekeken te worden en dient de behandeling met andere werkzame bestanddelen te worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire ziekten dienen te worden geobserveerd voor tekenen van verslechtering van deze ziekten en voor bijwerkingen.

In verband met het negatieve effect ervan op de geleidingstijd, dient men uitermate voorzichtig te zijn met het geven van bètablokkers aan patiënten met eerstegraads hartblok.

Cardiale reacties, en zeldzame gevallen van overlijden in verband met hartinsufficiëntie zijn gemeld na toediening van timolol.

Bloedvataandoeningen

Men dient voorzichtig te zijn bij de behandeling van patiënten met ernstige verstoring/aandoeningen van de perifere bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud).

Ademhalingsaandoeningen

Respiratoire reacties, inclusief overlijden als gevolg van bronchospasme bij patiënten met astma zijn gerapporteerd na toediening van sommige oftalmische bètablokkers. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van latanoprost + timolol bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en alleen wanneer het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico.

Hypoglykemie/diabetes

Men dient voorzichtig te zijn met de toediening van bètablokkers aan patiënten die lijden aan spontane hypoglykemie of aan patiënten met labiele diabetes, daar bètablokkers de verschijnselen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren. Bètablokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyreoïdie maskeren.

Corneale ziekten

Oftalmische beta-blokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met corneale ziekten.

Andere bètablokkers

Het effect op intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische bèta-blokkering kan worden versterkt wanneer timolol wordt gegeven aan de patiënten die reeds een systemische bètablokker ontvangen. De reactie van deze patiënten dient nauwlettend te worden geobserveerd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens het innemen van bètablokkers, kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op een verscheidenheid aan allergenen sterker reageren op herhaalde provocatie met dergelijke allergenen en mogelijk niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline die worden gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties.

Choroïdeuze loslating

Choroïdeuze loslating is gerapporteerd tijdens het geven van kamerwaterremmende therapie (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Chirurgische anesthesie

Beta-blokkerende oftalmologische preparaten kunnen systemische beta-agonisteffecten bijv. van adrenaline blokkeren. De anesthesioloog dient te worden geïnformeerd wanneer de patiënt timolol gebruikt.

Gelijktijdige behandeling

Timolol kan interageren met andere geneesmiddelen. Zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

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 geleidelijk de kleur van het oog veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te verhogen. Overeenkomend met ervaring met latanoprost-oogdruppels, werd verhoogde irispigmentatie opgemerkt bij 16-20% van alle patiënten die gedurende maximaal een jaar werden behandeld met latanoprost + timolol (op basis van foto's). Dit effect is voornamelijk opgemerkt bij patiënten met gemengd gekleurde irissen, d.w.z. groenbruin, geelbruin of blauw/grijsbruin en is het gevolg van een verhoogd melaninegehalte in de stromale melanocyten van de iris. De bruine pigmentatie rond de pupil verspreidt zich gewoonlijk concentrisch naar de periferie in aangetaste ogen, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiniger worden. Bij patiënten met homogeen blauwe, grijze, groene of bruine ogen, is de verandering zelden opgemerkt tijdens een behandelingsperiode van twee jaar tijdens klinische trials met latanoprost.

De verandering in iriskleur treedt langzaam op en zal mogelijk pas na een aantal maanden tot jaren merkbaar worden en het is niet in verband gebracht met enig symptoom of pathologische veranderingen.

Na het stoppen van de behandeling is geen verdere toename van bruin irispigment opgemerkt, maar de resulterende kleurverandering kan permanent zijn.

Naevi noch sproeten in de iris zijn aangetast door de behandeling.

Accumulatie van pigment in het trabekelsysteem of elders in de anterieure kamer is niet opgemerkt maar patiënten dienen regelmatig onderzocht te worden en, afhankelijk van de klinische situatie, kan de behandeling worden gestopt wanneer dit verhoogde irispigmentatie tot gevolg heeft.

Voordat wordt gestart met behandeling dienen patiënten te worden geïnformeerd over de mogelijkheid van kleurverandering in het oog. Unilaterale behandeling kan resulteren in permanente heterochromie.

Veranderingen in het ooglid en de wimper

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

Glaucoom

Er is geen gedocumenteerde ervaring met latanoprost bij inflammatoir, neovasculair, chronisch kamerhoekafsluitingsglaucoom, bij openkamerhoekglaucoom van pseudofakische patiënten en bij pigmentair glaucoom.

Latanoprost heeft geen of weinig effect op de pupil maar er is geen gedocumenteerde ervaring bij acute aanvallen van geslotenkamerhoekglaucoom. Daarom is het raadzaam om bij deze aandoeningen voorzichtig te zijn met het gebruik van Latanoprost + Timolol tot meer ervaring is opgedaan.

Herpetische keratitis

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van latanoprost bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in gevallen van actieve herpes simplex keratitis en bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende herpetische keratitis, specifiek in verband met prostaglandine-analogen.

Macula-oedeem

Tijdens behandeling met latanoprost is maculair oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem, gerapporteerd. Deze rapporten hebben zich voornamelijk voorgedaan bij afakische patiënten, bij pseudofakische patiënten met een gescheurd posterieur lenskapsel of bij patiënten met bekende risicofactoren voor maculair oedeem. Bij deze patiënten dient men daarom voorzichtig te zijn met het gebruik van Latanoprost-Timolol AB.

Bewaarmiddel

Latanoprost/Timolol bevat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveermiddel in oogheelkundige producten. Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het oogirritatie, symptomen van droge ogen veroorzaakt en de traanfilm en het hoornvliesoppervlak kan aantasten. Moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie het hoornvlies kan worden aangetast. Patiënten moeten worden gecontroleerd in geval van langdurig gebruik.

Contactlenzen

Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride absorberen, waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen verkleurt, en deze dienen vóór het inbrengen van Latanoprost/Timolol te worden verwijderd maar kunnen na 15 minuten weer worden ingebracht (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke geneesmiddel interactiestudies uitgevoerd met Latanoprost + Timolol.

Er zijn meldingen geweest van paradoxale verhogingen in intraoculaire druk na de gelijktijdige toediening in de ogen van twee prostaglandine-analogen. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen, of prostaglandinederivaten afgeraden.

Er bestaat een mogelijkheid van additieve effecten die resulteren in hypotensie en/of duidelijke bradycardie bij gelijktijdige toediening van een oplossing met oftalmische bètablokkers met orale

calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphomimetica, guanethidine.

Versterkte systemische bètablokkering (bijv., verlaagde hartslag, depressie) is gerapporteerd tijdens gecombineerde behandeling met CYP2D6 remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Het effect van intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kan worden versterkt wanneer latanoprost/timolol wordt gegeven aan patiënten die reeds een orale bèta-adrenerge blokker ontvangen en het gebruik van twee of meer topische bèta-adrenerge blokkers wordt afgeraden.

Mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) is van tijd tot tijd gerapporteerd.

De hypertensieve reactie op plotseling stoppen met clonidine kan worden versterkt bij het innemen van bètablokkers.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica verhogen. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Latanoprost:

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Timolol:

Er zijn geen toereikende gegevens voor het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk is. Zie rubriek 4.2 voor het verminderen van de systemische absorptie.

Epidemiologische onderzoeken hebben geen misvormende effecten aan het licht gebracht maar tonen een risico van intra-uteriene groeiretardatie aan wanneer bètablokkers via de orale weg worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bèta-blokkering (bijv. bradycardie, hypotensie, respiratoire problemen en hypoglykemie) opgemerkt bij de neonaat bij toediening van bètablokkers tot aan de bevalling. Bij toediening van latanoprost + timolol tot aan de bevalling dient de neonaat tijdens de eerste levensdagen zorgvuldig te worden gemonitord.

Daarom dient latanoprost + timolol niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Bètablokkers worden uitgescheiden in borstvoeding. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in borstvoeding aanwezig zouden zijn om klinische symptomen van bèta-blokkering bij de baby te produceren. Zie rubriek 4.2 voor het verminderen van de systemische absorptie.

Latanoprost en de metabolieten ervan kunnen passeren in moedermelk.

Latanoprost-Timolol AB dient daarom niet te worden gebruikt bij 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

Latanoprost-Timolol AB 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

Voor latanoprost hebben de meeste bijwerkingen betrekking op het oculaire systeem. In gegevens van de verlengingsfase van de centrale trials met latanoprost/timolol, ontwikkelde 16 - 20% van de patiënten verhoogde irispigmentatie, die permanent kan zijn. In een open 5-jarig veiligheidsonderzoek met latanoprost, ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere bijwerkingen op de ogen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden op bij het toedienen van de dosis. Voor timolol zijn de ernstigste bijwerkingen systemisch van aard, inclusief bradycardie, aritmie, congestief hartfalen, bronchospasme en allergische reacties.

Zoals andere topisch toegepaste oftalmische geneesmiddelen, wordt timolol geabsorbeerd in de systemische bloedsomloop. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals wordt gezien met systemische bètablokkers. Het optreden van systemische ADR's na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Vermelde bijwerkingen omvatten reacties die worden gezien binnen de klasse oftalmische bètablokkers.

Behandeling-gerelateerde bijwerkingen in klinische trials met latanoprost en timolol worden hieronder vermeld.

Bijwerkingen worden als volgt op frequentie naar categorie geordend:

zeer vaak	($\geq 1/10$)
vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
soms	($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
zelden	($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)
zeer zelden	($< 1/10000$)
niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: Hoofdpijn.

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: Verhoogde irispigmentatie.

Vaak: Oogirritatie (inclusief prikken, branden, jeuk, gevoel van vreemd lichaam), oogpijn.

Soms: Ooghyperemie, conjunctivitis, wazig zien, toegenomen traansecretie, blefaritis, hoornvliesaanandoeningen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huiduitslag, pruritus

Er zijn meer bijwerkingen gerapporteerd die specifiek zijn voor het gebruik van de afzonderlijke componenten van het geneesmiddel, hetzij in klinische onderzoeken, spontane rapporten of in de beschikbare literatuur.

Voor latanoprost zijn deze:

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 (bij apoke, pseudofakische patiënten met gescheurde capsules met achterste lens of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem); droge ogen; keratitis; oedeem van het hoornvlies; erosie van het hoornvlies; trichiase; iriscyste; fotofobie; periorbitale en ooglidwijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidspleet; ooglidoedeem; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva+ ; verdonkering van de huid van de oogleden.

Hartaandoeningen:

Palpaties

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Astma, verergering van astma, dyspnoe

Gastrointestinale aandoeningen

Nausea*, braken*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Gewrichtspijn, spierpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Pijn op de borst

* Geïdentificeerde postmarketing met een geschatte frequentie van soms

+ Kan potentieel verband houden met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride

Voor timolol zijn deze:

Immuunsysteemaandoeningen:

Systemische allergische reacties inclusief angio-oedeem, urticaria en lokale en gegeneraliseerde uitslag, pruritis, anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Hypoglykemie.

Psychische stoornissen:

Slapeloosheid, depressie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Syncope, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename van tekenen en symptomen van myasthenia gravis, duizeligheid, paresthesie en hoofdpijn.

Oogaandoeningen:

Tekenen en symptomen van oogirritatie inclusief keratitis, (bijv. branden, steken, jeuken, tranen, roodheid), blefaritis, keratitis, wazig zien en choroïdeuze loslating na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), verminderde corneale gevoeligheid, droge ogen, corneale erosie, ptosis, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Tinnitus

Hartaandoeningen:

Bradycardie, pijn op de borst, palpitaties, oedeem, aritmie, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, hartstilstand, hartfalen.

Bloedvataandoeningen:

Hypotensie, fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Bronchospasme (voornamelijk bij patiënten met reeds bestaande bronchospastische ziekte), dyspneu, hoesten.

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia, psoriasiforme uitslag of exacerbatie van psoriasis, huiduitslag.

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 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij mensen met betrekking tot overdosering met latanoprost/timolol.

Symptomen

Symptomen van een overdosering van systemische timolol zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasme en hartstilstand. Bij het optreden van dergelijke symptomen dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Onderzoeken hebben aangetoond dat dialyse niet gemakkelijk is met timolol.

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn geen andere oog- of systemische bijwerkingen bekend bij overdosering met latanoprost.

Behandeling

Als er symptomen van overdosering optreden, moet men een symptomatische en ondersteunende behandeling instellen. Wanneer latanoprost per ongeluk oraal wordt ingenomen kan de volgende informatie nuttig zijn: Studies hebben aangetoond dat timolol niet vlot geëlimineerd wordt via dialyse Maagspoeling, indien nodig.

Latanoprost wordt extensief gemetaboliseerd tijdens de eerste passage door de lever. Intraveneuze infusie van 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte geen symptomen maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en zweten. Deze voorvallen waren mild tot matig van ernst en verdwenen zonder behandeling binnen 4 uur na het beëindigen van de infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologische bètablokkerende middelen - timolol, combinaties
ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Latanoprost-Timolol AB 50 mcg/ml – 5 mg/ml oogdruppels, oplossing omvat twee componenten: latanoprost en timololmaleaat. Deze twee componenten verlagen verhoogde intraoculaire druk (IOD) door middel van verschillende werkingsmechanismen en het gecombineerde effect resulteert in extra vermindering van IOD in vergelijking met beide verbindingen als ze afzonderlijk worden toegediend.

Latanoprost, een prostaglandine F_{2α} analoog, is een selectieve prostanoid FP-receptoragonist die de IOD verlaagt door de afvoer van kamerwater te verhogen. Het belangrijkste werkingsmechanisme is verhoogde uveosclerale afvoer. Bovendien is enige verhoging in afvoerfaciliteit (vermindering van trabeculaire afvoerresistentie) gerapporteerd bij de mens. Latanoprost heeft geen significant effect op de productie van kamerwater, de bloed-kamerwater-barrière of de intraoculaire bloedcirculatie. Chronische behandeling met latanoprost in de ogen van apen, die extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan, was niet van invloed op de retinale bloedvaten zoals werd bepaald door middel van fluorescentieangiografie. Latanoprost heeft geen fluoresceïne lekkage veroorzaakt in het posterieure segment van pseudofakische mensenogen tijdens kortstondige behandeling.

Timolol is een bèta-1 en bèta-2 (niet-selectieve) adrenerge receptorblokker die geen significante intrinsieke sympathomimetische, direct myocardiaal depressieve of membraan-stabiliserende activiteit heeft. Timolol verlaagt IOD door het verminderen van de vorming van kamerwater in het ciliaire epithelium. Het exacte werkingsmechanisme is niet duidelijk vastgesteld, maar remming van de verhoogde cyclische AMP-synthese die wordt veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulering is waarschijnlijk. Van timolol is niet aangetoond dat het de permeabiliteit van de bloed-kamerwater-barrière voor plasmaproteïnen aanzienlijk beïnvloedt. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale oogbloedstroming na chronische behandeling.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

In dosisbepalende onderzoeken produceerde latanoprost/timolol aanzienlijk grotere verminderingen in gemiddelde diurnale IOD in vergelijking met eenmaal daags toegediende latanoprost en timolol als monotherapie. In twee goed-gecontroleerde, dubbel gemaskeerde zes maanden durende klinische onderzoeken werd het IOD-verlagende effect van latanoprost/timolol vergeleken met latanoprost en timolol monotherapie bij patiënten met een IOD van ten minste 25 mm Hg of hoger. Na een inloop van 2-4 weken met timolol (gemiddelde verlaging in IOD vanaf opname van 5 mm Hg), werden extra verlagingen in gemiddelde diurnale IOD van 3,1, 2,0 en 0,6 mm Hg opgemerkt na een behandeling van 6 maanden voor respectievelijk latanoprost en timolol (tweemaal daags). Het IOD-verlagende effect van latanoprost/timolol werd gehandhaafd in 6 maanden durende open label verlengingen van deze onderzoeken.

Bestaande gegevens geven aan dat dosering in de avond mogelijk effectiever is bij het verlagen van IOD dan dosering in de ochtend. Bij het overwegen van een aanbeveling voor ochtend- of avonddosering dient men echter voldoende aandacht te schenken aan de levensstijl van de patiënt en hun waarschijnlijke therapietrouw.

Men dient te bedenken dat bij onvoldoende werkzaamheid van de vaste combinatie, resultaten uit onderzoeken aangeven dat het gebruik van niet-regelmatige toediening van timolol b.i.d. en latanoprost eenmaal daags toch efficiënt kan zijn.

Latanoprost/timolol begint binnen een uur te werken en maximale werkzaamheid treedt binnen zes tot acht uur op. Van adequaat IOD-verlagend effect is aangetoond dat het na meerdere behandelingen tot 24 uur na dosering aanwezig is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost:

Absorptie

Latanoprost is een isopropylesterprodrug, dat *per se* inactief is, maar na hydrolyse door esterasen in de cornea tot het zuur van latanoprost, biologisch actief wordt. De prodrug wordt goed geabsorbeerd via de cornea en al het geneesmiddel dat in het kamerwater komt wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

Distributie

Onderzoeken bij de mens geven aan dat de maximale concentratie in het kamerwater, ongeveer 15-30 ng/ml, ongeveer 2 uur na topische toediening van alleen latanoprost wordt bereikt. Na topische toepassing bij apen wordt latanoprost primair gedistribueerd in het anterieure segment, de conjunctiva en de oogleden.

Het zuur van latanoprost heeft een plasmaklaring van 0,40 l/u/kg en een klein distributievolume, 0,16 l/kg, hetgeen resulteert in een snelle halfwaardetijd in plasma, 17 minuten. Na topische toediening in de ogen is de biologische beschikbaarheid van het zuur van latanoprost 45%. Het zuur van latanoprost heeft een plasmaproteïnebinding van 87%.

Biotransformatie en eliminatie

Er is praktisch geen metabolisme van het zuur van latanoprost in het oog. Het belangrijkste metabolisme vindt plaats in de lever. In proeven op dieren oefenen de belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranor-metabolieten, geen of slechts een zwakke biologische activiteit uit en worden voornamelijk uitgescheiden in de urine.

Timolol

Absorptie en distributie

De maximale concentratie van timolol in het kamerwater wordt ongeveer 1 uur na topische toediening van oogdruppels bereikt. Een deel van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en een maximale plasmaconcentratie van 1 ng/ml wordt 10-20 minuten na topische toediening van eenmaal daags één oogdruppel in elk oog (300 microgram/dag) bereikt.

Biotransformatie

De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer 6 uur. Timolol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever.

Eliminatie

De metaboliëten worden uitgescheiden in de urine samen met wat onveranderde timolol.

Latanoprost/Timolol

Er werden geen farmacokinetische interacties opgemerkt tussen latanoprost en timolol hoewel er een ongeveer 2-voudig toegenomen concentratie was van het zuur van latanoprost in kamerwater 1-4 uur na toediening van latanoprost/timolol in vergelijking met monotherapie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het oog- en systemische veiligheidsprofiel van de individuele componenten is goed vastgesteld. Er werden geen oog- of systemische effecten opgemerkt bij konijnen die topisch werden behandeld met de vaste combinatie of met gelijktijdig toegediende latanoprost en timolol oftalmische oplossingen. Veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken met elk van de componenten hebben geen speciale gevaren voor de mens onthuld. Latanoprost had geen invloed op corneale wondgenezing in het oog van konijnen, terwijl timolol het proces in het oog van konijnen en apen remde wanneer het vaker werd toegediend dan eenmaal daags.

Voor latanoprost zijn geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten en geen teratogeen potentieel bij ratten en konijnen vastgesteld. Er werd geen embryotoxiciteit opgemerkt bij ratten na intraveneuze doses van maximaal 250 microgram/kg/dag. Latanoprost veroorzaakte echter embryofetale toxiciteit, gekenmerkt door het verhoogde optreden van late resorptie en abortus en door een lager foetaal gewicht, bij konijnen bij intraveneuze doses van 5 microgram/kg/dag (ongeveer 100 keer de klinische dosis) en hoger. Timolol vertoonde geen effecten op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten of teratogeen potentieel bij muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Benzalkoniumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumwaterstoffosfaatedeca-hydraat
Gezuiverd water
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Zoutzuur voor pH-aanpassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat precipitatie optreedt wanneer oogdruppels die thiomersal bevatten worden vermengd met Latanoprost/Timolol. Wanneer dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met Latanoprost/Timolol, dienen de oogdruppels te worden toegediend met een tussenpoos van ten minste vijf minuten.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Na eerste opening: 28 dagen - Bewaren beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante LDPE-flessen met transparante LDPE-druppelinzet 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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Latanoprost-Timolol AB 50 mcg/ml – 5 mg/ml oogdruppels, oplossing: BE408292

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/01/2012

Datum van laatste hernieuwing: CRD : 19/01/2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst : 09/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022