

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost/Timolol Teva 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.

Hulpstof met bekend effect:

Benzalkoniumchloride 0,2 mg/ml

Fosfaat 6,4 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

De oplossing is een heldere, kleurloze vloeistof.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-kamerhoek glaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op lokale bètablokkers of prostaglandine-analogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen behandeling is éénmaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Als een dosis is overgeslagen moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gebruikelijk. Er mag niet meer dan één druppel per dag in het (de) aangedane oog (ogen) worden toegediend.

Pediatrische populatie:

De veiligheid en effectiviteit bij kinderen is niet vastgesteld.

Toediening:

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Contactlenzen dienen vóór instillatie van de oogdruppels te worden uitgenomen en mogen na 15 minuten weer worden ingezet (zie rubriek 4.4).

In het geval er meerdere oogdruppels worden gebruikt, moeten de oogdruppels met een interval van ten minste vijf minuten worden geïnstilleerd.

Wanneer nasolacrimale occlusie toegepast wordt, of wanneer de oogleden gedurende 2 minuten gesloten worden, wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een vermindering van systemische bijwerkingen en een verhoogde lokale activiteit.

4.3 Contra-indicaties

Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale, of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinus bradycardie, sick sinus-syndroom, sino-atriaal blok, tweede of derdegraads AV-blok die niet onder controle is met een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten:

Evenals andere lokaal toegediende oogheelkundige stoffen, wordt latanoprost/timolol systemisch opgenomen. Ten gevolge van het bèta-adrenerge bestanddeel timolol kunnen hetzelfde soort cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden die zijn waargenomen bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Hartaandoeningen:

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld 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.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd dienen bètablokkers alleen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met eerstegraads hartblok.

Cardiale reacties, en in een zeldzaam geval overlijden in verband met hartinsufficiëntie zijn gemeld na toediening van timolol.

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Bloedvataandoeningen:

Patiënten met ernstige verstoring/stoornissen van de perifere bloedsomloop (bijvoorbeeld ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Reacties van de luchtwegen, met inbegrip van dood door bronchospasmen bij patiënten met astma zijn waargenomen na toediening van bepaalde oogheelkundige bètablokkers. Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en mag alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Hypoglykemie/diabetes:

Bètablokkers dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die gevoelig zijn voor spontane hypoglykemie of bij patiënten met instabiele diabetes, aangezien bètablokkers de verschijnselen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren. bètablokkers kunnen ook de verschijnselen en symptomen van hyperthyroïdie maskeren.

Aandoeningen van het hoornvlies:

Oogheelkundige bètablokkers kunnen tot droge ogen leiden. Patiënten met een aandoening van het hoornvlies dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Andere bètablokkers:

Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade, kunnen versterkt zijn wanneer Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels toegediend wordt aan patiënten die al behandeld worden met een systemische bètablokker. De respons van deze patiënten dient nauwlettend in de gaten gehouden te worden. Het gebruik van twee lokale bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens de therapie met bètablokkers kunnen patiënten met een atopie in de voorgeschiedenis of met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reacties op een verscheidenheid aan allergenen, sterker reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en ongevoelig zijn voor de gebruikelijke dosis adrenaline die gebruikt wordt om anafylactische reacties te behandelen.

Loslating van de choroïdea:

Het loslaten van het vaatvlies na filtratieprocedures is waargenomen bij de toediening van hypotensieve oogheelkundige geneesmiddelen (bijvoorbeeld timolol en acetazolamide).

Anesthesie tijdens chirurgische ingrepen:

bètablokkerende oogheelkundige preparaten kunnen de effecten van een systemische bèta-agonist, bijvoorbeeld adrenaline, blokkeren. De anesthesist dient ervan op de hoogte te worden gebracht wanneer de patiënt timolol krijgt.

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 6 april 2023

Bladzijde : 4

Gelijktijdige behandelingen

Timolol kan interacties geven 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 het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te vergroten. Evenals bij latanoprost oogdruppels, is bij 16-20% van alle patiënten, die gedurende een jaar met latanoprost/timolol oogdruppels zijn behandeld, een verhoogde irispigmentatie waargenomen (op basis van foto's). Dit effect is voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, dus groenbruin, geelbruin of blauw/grijs-bruin en is het gevolg van een verhoogde melanine-inhoud in de stromale melanocyten van de iris. Typerend is dat de bruine pigmentatie rond de pupil zich concentrisch naar de periferie van de aangedane ogen uitbreidt, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Bij patiënten met homogene blauwe, grijze, groene of bruine ogen is de verandering gedurende twee jaar behandeling met latanoprost in klinische studies slechts zelden waargenomen.

De verandering van de kleur van de iris treedt geleidelijk op en kan gedurende enkele maanden tot jaren onopgemerkt blijven, en wordt niet in verband gebracht met symptomen of pathologische veranderingen.

Een verdere toename van de bruine irisverkleuring is niet waargenomen na het stopzetten van de behandeling, maar de bereikte kleurverandering kan blijvend zijn.

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

Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer is niet waargenomen, maar patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd en, afhankelijk van de klinische omstandigheden kan, wanneer een versterkte irispigmentatie optreedt, de behandeling worden gestopt.

Voordat de behandeling wordt ingesteld dienen patiënten te worden geïnformeerd omtrent de mogelijkheid van een verandering van de kleur van het oog. Enkelzijdige 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.

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 6 april 2023

Bladzijde : 5

Glaucoom

Er is geen aantoonbare ervaring met latanoprost bij inflammatoire, neovasculaire, chronische nauwe-kamerhoek of congenitaal glaucoom, open-kamerhoek glaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom.

Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen aantoonbare ervaring bij acute aanvallen van nauwe-kamerhoek glaucoom. Er wordt daarom aangeraden Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels met voorzichtigheid te gebruiken bij deze aandoeningen totdat meer ervaring is verkregen.

Herpetische keratitis

Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in het geval van actieve herpes simplex gerelateerde keratitis en bij patiënten met een geschiedenis van terugkerende herpetische keratitis die specifiek geassocieerd is met prostaglandine analogen.

Macula-oedeem

Macula-oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem, is tijdens de behandeling met latanoprost waargenomen. Deze waarnemingen zijn voornamelijk gedaan bij afake of pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem. Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels dient met voorzichtigheid bij deze patiënten te worden toegepast.

Hulpstoffen

Benzalkoniumchloride

Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels bevat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveermiddel in oogheelkundige producten. Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. De contactlenzen moeten uitgedaan worden voordat dit geneesmiddel gebruikt wordt, maar de contactlenzen kunnen na 15 minuten weer ingedaan worden (zie rubriek 4.2).

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke geneesmiddelinteractiestudies met Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels uitgevoerd.

Er zijn paradoxale verhogingen van de intraoculaire druk gemeld na de gelijktijdige toediening van twee prostaglandine-analogen in het oog. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Er zijn additieve effecten mogelijk die kunnen resulteren in hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer oogheelkundige bètablokkeroplossing gelijktijdig wordt toegediend met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blockers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica en guanethidine.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. lagere hartslag, depressie) is 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 bètablokkade kunnen worden versterkt als Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels aan patiënten wordt gegeven die al een orale bèta-adrenerge blokker krijgen; het gebruik van twee of meer lokale bèta-adrenerge blockers wordt daarom niet aanbevolen.

Mydriasis, als gevolg van het gelijktijdige gebruik van oogheelkundige bètablockers en adrenaline (epinefrine) is af en toe gemeld.

Een hypertensieve reactie na abrupt stoppen met clonidine kan worden versterkt bij gebruik van bètablockers.

bètablockers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. bètablockers kunnen de verschijnselen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Latanoprost

Er zijn geen adequate gegevens bekend over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben schadelijkheid voor de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij mensen is niet bekend.

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 opname.

Uit epidemiologische onderzoeken zijn geen misvormingen gebleken, maar ze tonen wel een risico aan op groeiachterstand in de baarmoeder wanneer bètablockers oraal worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (bijvoorbeeld bradycardie, hypotensie, ademhalingsnood en hypoglykemie) waargenomen bij pasgeborenen wanneer bètablockers tot aan de bevalling werden

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 6 april 2023

Bladzijde : 7

toegediend. Als Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels tot aan de bevalling wordt toegediend, dient de pasgeborene de eerste levensdagen nauwlettend te worden gecontroleerd.

Vandaar dat Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels niet dient te worden gebruikt tijdens 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 opname.

Latanoprost en zijn metabolieten kunnen in de moedermelk overgaan.

Daarom dient Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is voor noch latanoprost noch timolol enig effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Latanoprost/Timolol Teva heeft een kleine 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 zien. Patiënten dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen, totdat dit over is.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van latanoprost houden verband met het oculaire systeem. Uit gegevens van de extensiefase van de belangrijkste onderzoeken met latanoprost/timolol oogdruppels is gebleken dat 16-20% van de patiënten een toegenomen irispigmentatie ontwikkelde, die blijvend kan zijn. In een open 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening van de dosering op.

Van timolol zijn de ernstigste bijwerkingen systemisch van aard, met inbegrip van bradycardie, aritmieën, congestief hartfalen, bronchospasme en allergische reacties.

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige geneesmiddelen, wordt timolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan vergelijkbare ongewenste effecten veroorzaken als bij systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

dan bij systemische toediening. De weergegeven bijwerkingen zijn reacties gezien binnen de klasse van oogheelkundige bètablokkers.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen uit klinisch onderzoek met latanoprost en timolol zijn hieronder opgesomd.

Bijwerkingen worden naar frequentie als volgt gerangschikt: 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 Latanoprost/Timolol

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)	Hoornvliesaandoeningen, conjunctivitis, blefaritis, hyperemie van het oog, wazig zien, verhoogde tranenvloed
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag, pruritus

Daarnaast zijn in zowel klinische studies, spontane meldingen als in de beschikbare literatuur bijwerkingen gerapporteerd die specifiek zijn voor het gebruik van de individuele componenten van Latanoprost/Timolol.

Voor latanoprost zijn dit:

Bijwerkingentabel 2: 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 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

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

	oogleden
Hartaandoeningen	Angina; angina onstabiel; hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma; astma verergering; dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen*	Misselijkheid*, braken*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie; artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst

*Kan potentieel verband houden met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride

* Vastgesteld na het op de markt brengen met een geschatte frequentie "soms"

Voor timolol zijn dit:

Bijwerkingentabel 3: Timololmaleaat (oculaire toediening)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties, inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde huiduitslag, pruritus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Geheugenverlies, slapeloosheid, depressie, nachtmerries, hallucinatie
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, ptosis, 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

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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

Fosfaten

Zeer zelden zijn bij sommige patiënten met aanzienlijk beschadigd hoornvlies gevallen van verkalking van het hoornvlies gemeld bij het gebruik van fosfaat bevattende oogdruppels.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens bekend van overdosering met latanoprost/timolol bij mensen.

Symptomen

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

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn geen andere oculaire of systemische bijwerkingen bekend indien latanoprost wordt overgedoseerd.

Behandeling

Als symptomen van overdosis zich voordoen, dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen getroffen te worden. Indien per ongeluk ingenomen, kan de volgende informatie zinvol zijn: Studies hebben aangetoond dat timolol niet goed dialyseerbaar is. Maagspoeling indien nodig.

Latanoprost ondergaat een uitgebreid first-pass effect in de lever. Intraveneuze infusie van 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers gaf geen symptomen maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en transpireren. Deze bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en verdwenen zonder behandeling binnen vier uur na beëindiging van de infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 6 april 2023

Bladzijde : 11

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Oogheelkundige bètablokkers - timolol combinaties
ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Latanoprost/Timolol Teva 50 microgram/5 mg oogdruppels, oplossing bestaat uit twee werkzame bestanddelen: latanoprost en timololmaleaat. Deze twee componenten verminderen een verhoogde intraoculaire druk (IOD) door verschillende werkingsmechanismen en het gecombineerde effect resulteert in een additionele verlaging van de IOD ten opzichte van de beide bestanddelen afzonderlijk.

Latanoprost, een prostaglandine F_{2α}-analoog, is een selectieve prostaanoïd-FP-receptoragonist die de IOD verlaagt door het bevorderen van de uitstroom van kamerwater. Het voornaamste werkingsmechanisme is een verhoogde uveosclerale uitstroom. Additioneel is er bij mensen enige toename van de uitstroomcapaciteit (door een vermindering van de trabeculaire weerstand) waargenomen. Latanoprost heeft geen significant effect op de productie van kamerwater, de bloed-water barrière of de intraoculaire bloedcirculatie. Met behulp van fluoresceïne angiografie is geen effect aangetoond op de retinale vaten van chronisch met latanoprost behandelde apenogen die een extracapsulaire lenseextractie hadden ondergaan. Tijdens kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

Timolol is een bèta-1 en bèta-2 (niet-selectieve) adrenerge receptorantagonist zonder significante intrinsieke sympaticomimetisch, direct myocardonderdrukkende of membraan stabiliserende activiteit. Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater in het ciliaire epitheel. Het precieze werkingsmechanisme is niet opgehelderd, maar remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie is waarschijnlijk. Er is niet aangetoond dat timolol de permeabiliteit van de bloed-water barrière voor plasma-eiwitten significant beïnvloedt. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale oculaire bloedcirculatie na chronische behandeling.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In dose-finding studies gaf latanoprost/timolol een significant grotere daling van de gemiddelde dagelijkse IOD te zien in vergelijking met eenmaal daags latanoprost en timolol als monotherapie. In twee goed gecontroleerde, dubbelblinde, zes maanden durende studies is het IOD verlagende effect van latanoprost/timolol vergeleken met latanoprost en timolol monotherapie bij patiënten met een IOD van tenminste 25 mm Hg of hoger. Na een 2-4 weken durende run-in behandeling met timolol (gemiddelde IOD verlaging van 5 mm Hg na inclusie), zijn additionele verlagingen van de gemiddelde dagelijkse IOD van 3,1, 2,0 en 0,6 mm Hg waargenomen na 6 maanden behandelen met respectievelijk latanoprost/timolol, latanoprost en timolol(tweemaal daags). Het IOD-verlagende effect van

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

latanoprost/timolol bleef ook in de 6 maanden durende open-label voortzetting van deze studie gehandhaafd.

Bestaande gegevens wijzen erop dat om de intraoculaire druk te verlagen 's avonds doseren effectiever kan zijn dan 's ochtends doseren. Bij de afweging of een ochtend- of avonddosering dient te worden aanbevolen, dient echter voldoende rekening te worden gehouden met de levensstijl van de patiënt en zijn vermoedelijke therapietrouw.

Men dient erop bedacht te zijn dat resultaten uit onderzoeken erop wijzen dat het gebruik van de gescheiden toediening van tweemaal daags timolol en eenmaal daags latanoprost nog steeds efficiënt kan zijn, wanneer de vaste combinatie onvoldoende werkzaam is.

Binnen een uur begint Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels te werken en het maximale effect wordt binnen zes tot acht uur bereikt. Een adequate intraoculaire drukverlaging is aangetoond tot 24 uur na dosering na meermalige toediening.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost

Absorptie

Latanoprost is een isopropylester prodrug dat op zich inactief is, maar middels hydrolyse door esterases in de cornea tot het zuur van latanoprost, biologisch actief wordt. De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en alle geneesmiddel dat in het kamerwater komt, wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

Distributie

Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater, bij benadering 15-30 ng/ml, ongeveer twee uur na lokale toediening van alleen latanoprost wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden.

Het zuur van latanoprost heeft een plasmaklaring van 0,40 l/h/kg en een klein verdelingsvolume van 0,16 l/kg, hetgeen resulteert in een korte plasmahalfwaardetijd van 17 minuten. Na lokale oculaire toediening is de systemische biologische beschikbaarheid van het zuur van latanoprost 45%. Het zuur van latanoprost is voor 87% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie en eliminatie

Er vindt nagenoeg geen afbraak van het zuur latanoprost in het oog plaats. Het metabolisme vindt met name in de lever plaats. De belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranormetabolieten, hebben geen of slechts een zwakke biologische activiteit in dierproeven en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 6 april 2023

Bladzijde : 13

Timolol

Absorptie en distributie

De maximale concentratie timolol in het kamerwater wordt ongeveer een uur na lokale toediening van de oogdruppels bereikt. Een gedeelte van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie van 1 ng/ml wordt 10 tot 20 minuten na eenmaal daagse, lokale toediening van een oogdruppel in ieder oog bereikt (300 microgram/dag).

Biotransformatie

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

Eliminatie

The metabolieten worden samen met onveranderd timolol in de urine uitgescheiden.

Latanoprost/Timolol

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen latanoprost en timolol, hoewel er ongeveer een verdubbeling van de spiegel van het zuur van latanoprost in het kamerwater 1-4 uur na toediening van latanoprost/timolol te zien was in vergelijking met monotherapie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire als het systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen zijn goed vastgelegd. Er zijn bij konijnen die lokaal met de vaste combinatie werden behandeld of met gelijktijdig gebruik van latanoprost en timolol oogdruppels geen oculaire of systemische bijwerkingen waargenomen.

Farmacologische veiligheidsstudies, genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies met elk van de bestanddelen hebben geen bijzondere gevaren voor de mens aan het licht gebracht. Latanoprost had geen effect op de wondheling in de cornea bij het konijn; timolol daarentegen remde dit proces bij konijnenogen en apenogen wanneer het vaker dan eenmaal daags werd toegediend.

Latanoprost had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij ratten en konijnen. Bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen na intraveneuze doses tot 250 microgram/kg/dag. Echter, latanoprost had een embryofoetale toxiciteit, gekarakteriseerd door een toegenomen incidentie van late resorptie en abortus en door een verminderd foetaal gewicht bij konijnen in doseringen van 5 microgram/kg/dag (ongeveer 100 maal de klinische dosering) en hoger. Timolol had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij muizen, ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 april 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Benzalkoniumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumwaterstoffosfaatdodecahydraat
Gezuiverd water
Natriumhydroxide-oplossing (voor pH-correctie)
Zoutzuuroplossing (voor pH-correctie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro studies hebben aangetoond dat er een neerslag ontstaat wanneer thiomersal-bevattende oogdruppels gemengd worden met latanoprost/timolol. Wanneer dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig met Latanoprost/Timolol Teva oogdruppels worden gebruikt, dienen de oogdruppels met een interval van tenminste vijf minuten te worden toegediend.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante LDPE oogdruppelflacons met een transparant LDPE druppelopzetstuk en een witte HDPE schroefdop.

Verpakkingen van:
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

LATANOPROST/TIMOLOL TEVA 50 MICROGRAM/ML + 5 MG/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 6 april 2023

Bladzijde : 15

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 110119

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 23 november 2011

Datum van laatste hernieuwing: 25 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 24 maart 2023

0423.16v.AV