

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost/Timolol Blumont 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:

Benzalkoniumchloride 0,20 mg/ml.

Dinatriumfosfaat (E339ii), natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat (E339i) (bevat 6,3 mg/ml fosfaten).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

De oplossing is een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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 ouderen):

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. Eén oogdruppel per dag in het (de) aangetaste oog (ogen) mag niet overschreden worden.

Wijze van toediening:

Contactlenzen dienen voor de instillatie van de oogdruppels uitgenomen te worden en kunnen na 15 minuten opnieuw ingebracht worden.

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

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

Pediatrische patiënten:

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

4.3 Contra-indicaties

Latanoprost/Timolol Blumont is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoening met inbegrip van astma bronchiale, of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinusale bradycardie, sick sinus-syndroom, sino-atriaal blok, AV-blok van de 2^{de} of de 3^{de} graad die niet onder controle is met een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten:

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

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.

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 een voorgeschiedenis van atopie of ernstige anafylactische reacties voor een reeks allergenen, sterker reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en niet reageren op de gebruikelijke doses 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 voor de onderdrukking van kamerwater (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Gelijktijdige behandelingen:

Timolol kan interacties vertonen met andere geneesmiddelen, zie rubriek 4.5.

Andere prostaglandineanalogen:

Het gelijktijdig gebruik van twee of meer topische prostaglandines, prostaglandineanalogen of prostaglandinederivaten is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Verandering van de irispigmentatie:

Latanoprost kan de kleur van de ogen geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te verhogen. Vergelijkbaar met de ervaring met latanoprost in oogdruppels werd bij 16-20% van

alle patiënten gedurende maximaal 1 jaar behandeld met 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 richting 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 afhankelijk 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 enkelzijdige therapie kan leiden tot een blijvende heterochromie.

Ooglid- en wimperveranderingen:

Verdonkering van de huid van het ooglid, die omkeerbaar kan zijn, is gemeld in verband met het gebruik van latanoprost. Latanoprost kan de wimpers en vellushaar in het behandelde oog geleidelijk veranderen; deze veranderingen omvatten toegenomen lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers of haren, en verkeerdt gerichte groei van wimpers. Wimperveranderingen zijn omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Glaucoom:

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 nauwe-kamerhoek glaucoom. Tot wanneer men over meer ervaring beschikt, dient Latanoprost/Timolol Blumont bijgevolg met voorzichtigheid gebruikt te worden in deze omstandigheden.

Herpetische keratitis:

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

Macula-oedeem:

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

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

Bewaarmiddel:

Latanoprost/Timolol Blumont 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 en verkleuring van zachte contactlenzen kan veroorzaken. Een zorgvuldig toezicht is vereist bij frequent of langdurig gebruik van Latanoprost/Timolol Blumont bij patiënten met droge ogen of bij aandoeningen waarbij het hoornvlies is aangetast.

Contactlenzen:

Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride resorberen moeten daarom verwijderd worden voor de toediening van Latanoprost/Timolol Blumont, maar mogen na 15 minuten opnieuw ingebracht worden (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen specifieke geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met Latanoprost/Timolol Blumont.

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

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

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. lagere hartslag, depressie) is 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 Blumont toegediend wordt aan patiënten die reeds behandeld worden met een orale bèta-adrenerge blokker, en het gebruik van twee of meer topische bèta-adrenerge blockers wordt niet aanbevolen.

Mydriase 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 reproductietoxiciteit 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 Blumont tot aan de bevalling wordt toegediend, moet de pasgeborene de eerste levensdagen nauwlettend worden opgevolgd.

Bijgevolg mag Latanoprost/Timolol Blumont 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 het verminderen van de systemische absorptie.

Latanoprost en zijn metaboliëten kunnen overgaan in de moedermelk. Latanoprost/Timolol Blumont 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 voorbijgaand wazig zien. Patiënten dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat dit over is.

4.8 Bijwerkingen

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 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.

De behandelingsgerelateerde bijwerkingen in de klinische studies met latanoprost/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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen die tijdens studies met latanoprost/timolol oogdruppels werden vastgesteld:

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: Hoofdpijn.

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: Verhoogde irispigmentatie.

Vaak: Oogirritatie (inclusief stekend, brandend, jeukend gevoel, gevoel van vreemd object), 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 Blumont in klinische studies, spontane meldingen of in de beschikbare literatuur.

Voor latanoprost zijn deze bijwerkingen:

Infecties en infestaties:

Herpetische keratitis.

Zenuwstelselaandoeningen:

Duizeligheid.

Oogaandoeningen:

Wijzigingen van de wimpers en donsharen (toename van de lengte, de dikte, de pigmentatie en het aantal wimpers), keratitis punctate, periorbitaal oedeem, iritis/uveïtis, macula-oedeem (inclusief cystoid macula-oedeem). Droge ogen, keratitis, cornea-oedeem en erosies van de cornea, trichiasis, iriscyste, fotofobie, periorbitale en ooglid-wijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidspleet, ooglid-oedeem, lokale huidreactie op het ooglid, pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva (kan potentieel verband houden met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride), verdonkering van de huid van de oogleden.

Hartaandoeningen:

Angina, onstabiel angina, palpitaties.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Astma, verergering van astma, dyspneu.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Misselijkheid*, braken.

* Vastgesteld na het op de markt brengen met een geschatte frequentie van “soms”.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Myalgie, artralgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Borstpijn.

Voor timolol zijn deze bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen:

Systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en generaliseerde huiduitslag, 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 gevoel, tranen, 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, ptose, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Tinnitus.

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, psoriasisforme huiduitslag of verergering 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 die fosfaten bevatten bij bepaalde patiënten met significant beschadigde hoornvliesen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Symptomen

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

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

Behandeling

Als deze symptomen optreden, moet men een symptomatische en ondersteunende behandeling instellen. Indien latanoprost accidenteel wordt ingeslikt, kan de volgende informatie nuttig zijn:

Studies hebben aangetoond dat timolol niet vlot geëlimineerd wordt via dialyse. Maagspoeling indien nodig. Symptomatische behandeling. Latanoprost wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd tijdens de eerste passage in de lever. 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, opvliegers 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:
Oogheelkundige β -blokkers – timolol combinaties.
ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Latanoprost/Timolol Blumont 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 F₂alfa analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist, die de IOD verlaagt door het bevorderen van de afvoer van kamerwater. Zijn belangrijkste werkingsmechanisme is een toegenomen uveosclerale afvoer. Bij de mens werd ook een lichte toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de trabeculaire uitstroomweerstand) waargenomen. Latanoprost heeft geen significant effect op de productie van kamerwater, de bloedvoorkamerwaterbarrière of de intra-oculaire bloedcirculatie. Met behulp van fluoresceïneangiografie is geen effect aangetoond op retinale bloedvaten van chronisch met latanoprost behandelde apenogen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan. Tijdens een kortstondige behandeling induceerde latanoprost geen fluoresceïnelekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

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

Zijn precieze werkingsmechanisme is niet duidelijk gekend, maar een inhibitie van de toegenomen synthese van cyclisch AMP als gevolg van de endogene bèta-adrenerge stimulatie is waarschijnlijk. Timolol bleek de permeabiliteit van de bloed-voorkamerwaterbarrière voor plasmaproteïnen niet significant te beïnvloeden. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale doorbloeding van het oog na een chronische behandeling.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid

In dosisbepalende studies veroorzaakte latanoprost/timolol significant grotere dalingen van gemiddelde IOD overdag 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 IOD overdag 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 6-8 uur. Een adequate intra-oculaire drukverlaging is aangetoond tot 24 uur na dosering na meermaalse toediening.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost

Absorptie

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

Distributie

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

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

Biotransformatie en eliminatie

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

Timolol

Absorptie en distributie

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

Biotransformatie

De halveringstijd van timolol in plasma bedraagt ongeveer 6 uur. Timolol wordt vooral gemetaboliseerd in de lever.

Eliminatie

De metabolieten worden samen met 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 tweevoudig verhoogde concentratie van 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 doses 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 (50% oplossing)
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat (E339i)
Dinatriumwaterstoffosfaat anhydrisch (E339ii)
Natriumhydroxide-oplossing (voor pH-aanpassing) (E524)
Zoutzuur-oplossing (voor pH-aanpassing) (E507)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening: 4 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)

Geopende verpakking: bewaren beneden 25°C.

Bewaar het flesje in het doosje ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE-flesje (5 ml) en applicator (druppelpipet), PP schroefdop, dop van LDPE met verzegelde sluiting.

Elk flesje bevat 2,5 ml oogdruppeloplossing.

Verpakkingsgrootten:

1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml, 6 × 2,5 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Blumont Ofta Trading Ltd
33 Old Railway Road
Birkirkara BKR1617
Malta

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

RVG 131057

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 30 maart 2024