SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FILIOP 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 40 microgram travoprost en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

Hulpstoffen met bekend effect
Elke ml oplossing bevat 2 mg macrogolglycerolhydroxystearaat 40 (zie rubriek 4.4).
Elke ml oplossing bevat 7,5 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

Heldere, kleurloze, waterige oplossing die vrijwel geen deeltjes bevat

pH: 5,5-7,5
Osmolariteit: 290 mOsm/kg ± 10% (261-319 mOsm/kg)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

FILIOP is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op topische bètablokkers of prostaglandineanalogen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Gebruik bij volwassenen, met inbegrip van de oudere populatie

De dosis is één druppel FILIOP eenmaal daags, 's morgens of 's avonds, in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). Het moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Als een dosis is vergeten, dient de behandeling volgens schema te worden voortgezet met de volgende dosis. De dosis mag niet meer zijn dan dagelijks één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Bijzondere populaties
Lever- en nierfunctiestoornis
Er is geen onderzoek uitgevoerd met travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing noch met timolol 5 mg/ml oogdruppels bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.

Travoprost is onderzocht bij patiënten met een lichte tot ernstige leverfunctiestoornis en bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring zo laag als 14 ml/min). Bij deze patiënten was een aanpassing van de dosis niet nodig.

Het is onwaarschijnlijk dat de dosis FILIOP aangepast moet worden bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Voor oculair gebruik.

FILIOP oogdruppels, oplossing is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat.
Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze vóór gebruik hun handen moeten wassen en dat ze moeten vermijden dat de tip van de fles in aanraking komt met het oog of de omringende structuren, omdat dit letsel aan het oog zou kunnen veroorzaken.
Patiënten moeten ook de instructie krijgen dat, als oplossingen voor de ogen niet correct worden gehanteerd, ze besmet kunnen worden met vaak voorkomende bacteriën waarvan bekend is dat ze ooginfecties veroorzaken. Ernstige schade aan het oog, met als gevolg verlies van het gezichtsvermogen, kan voortvloeien uit het gebruik van besmette oplossingen.
Om besmetting van de tip van de druppelaar en de oplossing te voorkomen, mag de tip van de druppelaar van de fles niet in aanraking komen met de oogleden, de omringende gebieden of andere oppervlakken.

Door toepassing van nasolacrimale occlusie of het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten treedt een vermindering van de systemische absorptie op, hetgeen kan resulteren in een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale activiteit (zie rubriek 4.4).

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Wanneer een ander oftalmisch antiglaucoomgeneesmiddel wordt vervangen door FILIOP, moet het gebruik van het andere geneesmiddel worden stopgezet en moet de volgende dag met FILIOP worden gestart.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze hun zachte contactlenzen moeten verwijderen vóór toediening van FILIOP en dat ze 15 minuten moeten wachten na instillatie van de dosis voordat zij hun contactlenzen weer inbrengen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere bètablokkers.
- Reactieve luchtwegaandoening, waaronder asthma bronchiale of een anamnese van asthma bronchiale, ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, waaronder sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok dat niet onder controle is met een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige allergische rhinitis en corneale dystrofieën.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten
Net als andere topisch aangebrachte oftalmische middelen, worden travoprost en timolol systemisch geabsorbeerd. Door het bèta-adrenerge bestanddeel, timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden zoals waargenomen bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen
Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina en hartfalen) en hypotensie moet therapie met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en therapie met andere werkzame stoffen overwogen worden. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van verergering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

Vanwege hun negatieve effect op de geleidingstijd, mogen bètablokkers slechts met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen
Bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte of het syndroom van Raynaud) is voorzichtigheid geboden.

Ademhalingsstelselaandoeningen
Na toediening van bepaalde oftalmische bètablokkers zijn respiratoire reacties gemeld, waaronder overlijden door bronchospasme bij astmapatiënten.

Bij patiënten met lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van FILIOP. Bij deze patiënten mag FILIOP uitsluitend worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Hypoglykemie/diabetes
Bètablokkers moeten met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die vatbaar zijn voor spontane hypoglykemie of bij patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de verschijnselen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Spierzwakte
Van bèta-adrenerge blokkers is gemeld dat ze spierzwakte verergeren, overeenstemmend met bepaalde myasthene symptomen (bijv. diplopie, ptosis en gegeneraliseerde zwakte).

Hoornvliesaandoeningen
Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Bij de behandeling van patiënten met een hoornvliesaandoening is voorzichtigheid geboden.

Loslating van choroidea
Loslating van choroidea is gemeld bij toediening van producten die de secretie van kamervocht verminderen (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Andere bètablokkers
Het effect op de intraoculaire druk kan of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons van deze patiënten dient nauwgezet te worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Chirurgische anesthesie
Bètablokkerende oftalmologische preparaten kunnen systemische bèta-agonistische effecten van bijv. adrenaline blokkeren. Wanneer de patiënt timolol krijgt, dient de anesthesist hierover te worden geïnformeerd.

Hyperthyreoïdie
Bètablokkers kunnen de verschijnselen van hyperthyreoïdie maskeren.

Contact met de huid
Prostaglandines en prostaglandineanalogen zijn biologisch actieve stoffen die via de huid geabsorbeerd kunnen worden. Vrouwen die zwanger zijn of zwanger proberen te raken, moeten passende voorzorgsmaatregelen treffen om direct contact met de inhoud van de fles te vermijden. In het onwaarschijnlijke geval dat er contact is met een aanzienlijke hoeveelheid van de inhoud van de fles, moet het blootgestelde gebied onmiddellijk grondig worden gereinigd.

Anafylactische reacties
Patiënten met een anamnese van atopie of van ernstige anafylactische reactie op diverse allergenen kunnen tijdens het gebruik van bètablokkers gevoeliger zijn voor herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en reageren mogelijk niet op de gebruikelijke dosis adrenaline die wordt gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties.

Gelijktijdig therapie
Timolol kan interacties geven met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van twee lokale prostaglandines wordt niet aanbevolen.

Oculaire effecten
Travoprost kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door toename van het aantal melanosomen (pigmentkorrels) in de melanocyten. Voordat de behandeling wordt gestart, moeten de patiënten worden geïnformeerd dat de kleur van hun ogen blijvend kan veranderen. Eenzijdige behandeling kan permanente heterochromie tot gevolg hebben. De langetermijneffecten op de melanocyten en de gevolgen daarvan zijn op dit moment onbekend. De verandering van de kleur van de iris verloopt traag en kan maanden tot jaren onopgemerkt blijven. De verandering in oogkleur werd voornamelijk gezien bij patiënten met meerkleurige irissen, bijv. blauwbruin, grijsbruin, geelbruin en groenbruin, maar werd ook waargenomen bij patiënten met bruine ogen. Kenmerkend is dat de bruine pigmentatie rond de pupil zich concentrisch uitbreidt naar de periferie van de aangedane ogen, maar ook de hele iris of delen ervan kunnen meer bruinachtig worden. Na stopzetting van de behandeling werd er geen verdere toename van de bruine verkleuring van de iris waargenomen.

In gecontroleerde klinische studies werd bij het gebruik van travoprost een donkere verkleuring van de periorbitale huid en/of de oogleden gerapporteerd.

Periorbitale veranderingen en veranderingen van het ooglid, zoals het dieper worden van de sulcus van het ooglid, zijn waargenomen met prostaglandineanalogen.

Travoprost kan de wimpers van het (de) behandelde oog (ogen) geleidelijk veranderen. In klinische studies werden deze veranderingen waargenomen bij ongeveer de helft van de patiënten, waaronder: toename van lengte, dikte, pigmentatie van de wimpers en/of van het aantal wimpers. Het mechanisme van deze veranderingen van de wimpers en hun gevolgen op lange termijn is op dit moment niet bekend.

Uit studies bij apen is gebleken dat travoprost een kleine vergroting van de ooglidspleet veroorzaakte. Dit effect werd echter niet waargenomen tijdens de klinische studies en wordt beschouwd als zijnde soortspecifiek.

Er is geen ervaring met travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij inflammatoire oogaandoeningen, noch bij neovasculair, geslotenkamerhoek-, nauwekamerhoek- of aangeboren glaucoom en slechts beperkte ervaring bij thyroïdgerelateerde oogaandoeningen, openkamerhoekglaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair of pseudo-exfoliatief glaucoom.

Macula-oedeem is gerapporteerd tijdens behandeling met prostaglandine $F_{2\alpha}$-analogen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van FILIOP bij afake patiënten, pseudofake patiënten met een gescheurd achterste lenskapsel of voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd macula-oedeem.

Bij patiënten met bekende predisponerende risicofactoren voor iritis/uveïtis en bij patiënten met een actieve ontsteking in het oog kan FILIOP met voorzichtigheid worden gebruikt.

Hulpstoffen
FILIOP bevat macrogolglycerolhydroxystearaat 40, dat huidreacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar specifieke geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met travoprost of timolol.

Er bestaat een kans op additieve effecten die leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer een oftalmische oplossing met een bètablokker gelijktijdig wordt gebruikt met orale calciumkanaalblokkers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica, guanethidine.
Het gebruik van bètablokkers kan de hypertensieve reactie na plotseling stoppen met gebruik van clonidine versterken.

Bij gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol is een krachtigere systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) gemeld.

Er is incidenteel melding gemaakt van mydriasis bij gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie
FILIOP mag niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij afdoende anticonceptieve maatregelen zijn genomen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap
Travoprost heeft schadelijke farmacologische effecten op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing of de afzonderlijke componenten ervan bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Epidemiologisch onderzoek duidde niet op misvormende effecten, maar wanneer bètablokkers oraal worden toegediend, is er een risico op vertraging van de intra-uteriene groei. Daarnaast zijn er bij pasgeborenen verschijnselen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) waargenomen, als bètablokkers tot de geboorte werden toegediend. Als FILIOP tot de geboorte wordt toegediend, dient de pasgeborene de eerste dagen na de geboorte zorgvuldig te worden geobserveerd.

FILIOP mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Borstvoeding
Het is niet bekend of travoprost van oogdruppels in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat travoprost en metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Timolol wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn om bij de zuigeling klinische symptomen van bètablokkade te veroorzaken. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.
Het gebruik van FILIOP door vrouwen die borstvoeding geven wordt niet aangeraden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek duidde niet op enig effect van travoprost of timolol op de vruchtbaarheid bij doses die hoger zijn dan 250 keer de aanbevolen maximale humane oculaire dosis.

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

FILIOP heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zoals met elke oogdruppel kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen optreden. Als de patiënt na instillatie wazig ziet, moet de patiënt wachten tot het gezichtsvermogen weer is hersteld alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

FILIOP kan ook hallucinaties, duizeligheid, zenuwachtigheid en/of vermoeidheid veroorzaken (zie rubriek 4.8), wat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. Patiënten moeten geadviseerd worden om niet te rijden en geen machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In klinische onderzoeken met 2.170 patiënten die behandeld werden met travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing was de meest gemelde bijwerking die met de behandeling in verband kon worden gebracht oculaire hyperemie (12,0%).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen, vermeld in de tabel hieronder, zijn waargenomen in klinische studies of zijn met postmarketingervaring vastgesteld. Zij zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en ingedeeld volgens de volgende afspraak: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen	Soms	overgevoeligheid.
Psychische stoornissen	Zelden	zenuwachtigheid.
	Niet bekend	hallucinaties*, depressie.
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	duizeligheid, hoofdpijn.
	Niet bekend	cerebrovasculair accident, syncope, paresthesie.
Oogaandoeningen	Zeer vaak	oculaire hyperemie.
	Vaak	keratitis punctata, oogpijn, visuele stoornis, gezichtsvermogen wazig, droog oog, pruritus van het oog, ongemak in het oog, irritatie van het oog.
	Soms	keratitis, iritis, conjunctivitis, ontsteking van de voorste oogkamer, blefaritis, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte, asthenopie, zwelling van het oog, verhoogde traanproductie, erytheem van het ooglid, groei van de wimpers, oogallergie, conjunctivaal oedeem, ooglidoedeem.
	Zelden	erosie van de cornea, meibomitis, conjunctivale hemorragie, korstvorming op het ooglid, trichiasis, distichiasis.
	Niet bekend	macula-oedeem, ooglidptose, ooglidsulcus verdiept, iris hyperpigmentatie, cornea-aandoening
Hartaandoeningen	Soms	bradycardie.
	Zelden	aritmie, onregelmatige hartslag.
	Niet bekend	hartfalen, tachycardie, pijn op de borst, hartkloppingen.
Bloedvataandoeningen	Soms	hypertensie, hypotensie.
	Niet bekend	oedeem perifeer.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	dyspneu, postnasale drip.
	Zelden	dysfonie, bronchospasme, hoest, irritatie van de keel, orofaryngeale pijn, neusongemak.
	Niet bekend	astma.
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	dysgeusie.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	contactdermatitis, hypertrichose, hyperpigmentatie van de huid (perioculair)

	Zelden	urticaria, verkleuring van de huid, alopecia
	Niet bekend	rash.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	pijn in extremiteit.
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	chromaturie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	dorst, vermoeidheid.

* Bijwerkingen waargenomen bij timolol

Aanvullende bijwerkingen die met een van de werkzame stoffen zijn waargenomen en die mogelijk kunnen voorkomen met FILIOP:

Travoprost

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen**
Immuunsysteemaandoeningen	Seizoensgebonden allergie
Psychische stoornissen	Angst, insomnia
Oogaandoeningen	Uveïtis, conjunctivale follikels, oogafscheiding, periorbitaal oedeem, oogledenjeuk, ectropion, cataract, iridoclitis, oftalmische herpes simplex, oogontsteking, fotopsie, eczeem van oogleden, halogezicht, ooghypo-esthesie, voorste oogkamer pigmentatie, mydriase, hyperpigmentatie van wimpers, wimperverdikking, gezichtsvelduitval.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoening	Vertigo, tinnitus
Bloedvataandoeningen	Bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk systolisch verhoogd
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma verergerd, rhinitis allergisch, bloedneus, luchtwegaandoening, neusverstopping, nasale droogheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Peptisch ulcus gereactiveerd, maagdarmstelstelaandoening, diarree, obstipatie, droge mond, abdominale pijn, nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidexfoliatie, haartextuur abnormaal, dermatitis allergisch, haarkleur verandering, madarose, pruritus, haargroei abnormaal, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelselpijn, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie, urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie
Onderzoeken	Prostaatspecifiek antigeen verhoogd

Timolol
Zoals andere topisch aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt timolol in de systemische circulatie geabsorbeerd. Hierdoor kunnen vergelijkbare bijwerkingen optreden, zoals waargenomen met systemische bètablokkers. De aanvullende bijwerkingen die gemeld worden, omvatten de bijwerkingen waargenomen binnen de klasse van oftalmische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde rash, pruritus, anafylaxie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie.
Psychische stoornissen	Hallucinaties, insomnia, nachtmerries, geheugenverlies.
Zenuwstelselaandoeningen	Cerebrale ischemie, verergering van de verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis.
Oogaandoeningen	Verschijnselen en symptomen van oculaire irritatie (bijv. branden, prikken, jeuken, tranen, roodheid), loslating van de choroidea na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4), verminderde corneagevoeligheid, diplopie.
Hartaandoeningen	Oedeem, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, hartstilstand.
Bloedvataandoeningen	Fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten.
Maagdarmstelselaandoeningen	Dysgeusie, nausea, dyspepsie, diarree, droge mond, buikpijn, braken.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Psoriasisachtige rash of verergering van psoriasis.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie, verminderd libido.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie.

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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een topische overdosering met FILIOP of een verband met toxiciteit is onwaarschijnlijk.

In geval van accidenteel inslikken, kunnen de symptomen van overdosering door systemische bètablokkade bradycardie, hypotensie, bronchospasme en hartfalen zijn.

In geval van overdosering met FILIOP, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Timolol kan niet gemakkelijk worden verwijderd door middel van dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica; antiglaucoompreparaten en miotica, ATC-code: S01ED51.

Werkingsmechanisme
FILIOP bevat twee werkzame stoffen: travoprost en timololmaleaat. Deze twee componenten verlagen de intraoculaire druk door complementaire werkingsmechanismen, waarbij het gecombineerde effect resulteert in een extra verlaging van de IOD ten opzichte van toediening van een van beide bestanddelen.

Travoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$-analoog, is een volledige agonist die uitermate selectief is en een hoge affiniteit heeft voor de prostaglandine FP-receptor. Het vermindert de intraoculaire druk door verbetering van de uitstroom van kamervocht via het trabeculaire netwerk en de uveosclerale route. Verlaging van de IOD bij de mens begint binnen ongeveer 2 uur na toediening en het maximale effect wordt na 12 uur bereikt. Een significante verlaging van de intraoculaire druk kan gedurende periodes van meer dan 24 uur met een enkele dosis worden gehandhaafd.

Timolol is een niet-selectieve adrenerge blokker die geen intrinsiek sympathicomimetisch, direct myocardonderdrukkend of membraanstabiliserend effect heeft. Tonografisch en fluorofotometrisch onderzoek bij de mens duidt erop dat de belangrijkste werking gerelateerd is aan verminderde kamervochtproductie en een lichte toename van de uitstroom.

Secundaire farmacologie
Na 7 dagen topische oculaire toediening (1,4 microgram, eenmaal daags) geeft travoprost bij konijnen een significante verhoging van de doorbloeding van het uiteinde van de nervus opticus.

Farmacodynamische effecten
Klinische effecten
In een 12 maanden durend, gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde uitgangswaarde van 25 tot 27 mmHg voor de IOD was het gemiddelde IOD-verlagende effect van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, eenmaal daags 's morgens toegediend, 8 tot 10 mmHg. De non-inferioriteit van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in vergelijking met latanoprost 50 microgram/ml + timolol 5 mg/ml op de gemiddelde verlaging van de IOD werd aangetoond voor alle tijdspunten bij alle bezoeken.

In een 3 maanden durend, gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde uitgangswaarde van 27 tot 30 mmHg voor de IOD was het gemiddelde IOD-verlagende effect van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, eenmaal daags 's morgens toegediend, 9 tot 12 mmHg, en tot 2 mmHg meer dan bij travoprost 40 microgram/ml eenmaal daags 's avonds toegediend en 2 tot 3 mmHg meer dan bij timolol 5 mg/ml tweemaal daags toegediend. Bij alle bezoeken gedurende het onderzoek werd ten opzichte van travoprost een statistisch superieure daling van de gemiddelde IOD in de ochtend (8 uur 's morgens - 24 uur na de laatste dosis travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing) waargenomen.

In twee 3 maanden durende, gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde uitgangswaarde van 23 tot 26 mmHg voor de IOD was het gemiddelde IOD-verlagende effect van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, eenmaal daags 's morgens toegediend, 7 tot 9 mmHg. De gemiddelde verlagingen van de IOD waren niet-inferieur, hoewel numeriek lager, dan de verlaging bereikt met de gelijktijdige behandeling met travoprost 40 microgram/ml eenmaal daags 's avonds toegediend en timolol 5 mg/ml eenmaal daags 's morgens toegediend.
In een 6 weken durend, gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde uitgangswaarde van 24 tot 26 mmHg voor de IOD was het gemiddelde IOD-verlagende effect van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing (met polyquaternium-1 als conserveermiddel) eenmaal daags 's morgens toegediend, 8 mmHg. Dit was equivalent aan het IOD-verlagende effect van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing (met benzalkoniumchloride als conserveermiddel).

De inclusiecriteria waren voor alle onderzoeken dezelfde, met uitzondering van het deelnamecriterium voor IOD en de respons op voorafgaande IOD-behandeling. De klinische ontwikkeling van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing omvatte zowel patiënten die niet werden behandeld alsook patiënten die wel werden behandeld. Onvoldoende respons op monotherapie was geen inclusiecriterium.

Bestaande gegevens duiden erop dat toediening 's avonds enkele voordelen zou kunnen hebben voor de gemiddelde verlaging van de IOD. Bij het aanbevelen van dosering 's ochtends of 's avonds dient rekening te worden gehouden met het gemak voor de patiënt en de mogelijke therapietrouw van de patiënt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Travoprost en timolol worden geabsorbeerd door de cornea. Travoprost is een prodrug die een snelle esterhydrolyse naar het werkzame vrije zuur ondergaat in de cornea. Na eenmaal daagse toediening van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing PQ bij gezonde proefpersonen (N=22) gedurende 5 dagen was het vrije zuur van travoprost niet kwantificeerbaar in de plasmamonsters van het merendeel van de proefpersonen (94,4%) en een uur na dosering gewoonlijk niet detecteerbaar. Wanneer meetbaar (≥ 0,01 ng/ml, de kwantificatielimiet van de assay) varieerden de concentraties van 0,01 tot 0,03 ng/ml. De gemiddelde C_{max} bij *steady-state* voor timolol was 1,34 ng/ml en de T_{max} was ongeveer 0,69 uur na eenmaal daagse toediening van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing.

Distributie
Het vrije zuur van travoprost is de eerste paar uren meetbaar in het kamervocht van dieren en in menselijk plasma is het alleen meetbaar tijdens het eerste uur na oculaire toediening van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing. Timolol kan gemeten worden in menselijk kamervocht na oculaire toediening van timolol en in plasma gedurende maximaal 12 uur na oculaire toediening van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing.

Biotransformatie
Het metabolisme is de belangrijkste eliminatieroute van zowel travoprost als het werkzame vrije zuur. De systemische metabole routes lopen parallel aan die van het endogene prostaglandine $F_{2\alpha}$, die worden gekenmerkt door reductie van de 13-14 dubbele binding, oxydering van de 15-hydroxyl en β-oxidatieve splitsingen van de bovenste zijketen.

Timolol wordt gemetaboliseerd via twee routes. Eén route geeft een ethanolaminezijketen op de thiadiazolring en de andere geeft een ethanolzijketen op de morfolinestikstof en een tweede vergelijkbare zijketen met een carbonylgroep naast de stikstof. De plasma $t_{1/2}$ van timolol is 4 uur na oculaire toediening van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing.

Eliminatie
Het vrije zuur van travoprost en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Minder dan 2% van een oculaire dosis travoprost werd als vrij zuur in de urine herwonnen. Timolol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden. Ongeveer 20% van een dosis timolol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden en de rest wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening bij apen van travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing tweemaal daags bleek de ooglidspleet te vergroten en de pigmentatie van de iris op vergelijkbare wijze als bij oculaire toediening van prostanoïden te versterken.

Travoprost/timolol 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing met polyquaternium-1 als conserveermiddel induceerde op gekweekte humane hoornvliescellen en na topische oculaire toediening bij konijnen een minimale toxiciteit van het oogoppervlak in vergelijking met oogdruppels met benzalkoniumchloride als conserveermiddel.

Travoprost
Topische tweemaal daagse oculaire toediening van travoprost aan apen gedurende één jaar in concentraties van maximaal 0,012% in het rechteroog veroorzaakte geen systemische toxiciteit.

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit met travoprost werd via systemische weg uitgevoerd bij ratten, muizen en konijnen. De bevindingen zijn gerelateerd aan de activiteit van de FP-receptoragonist in de uterus met vroegtijdige embryoletaliteit, vruchtverlies na de implantatie, foetotoxiciteit. Bij drachtige ratten resulteerde de systemische toediening van travoprost gedurende de periode van organogenese bij doses die meer dan 200 keer zo hoog waren dan de klinische dosis, in een verhoogde incidentie van misvormingen. Er werden lage niveaus van radioactiviteit gemeten in het vruchtwater en in de foetale weefsels bij drachtige ratten die ^{3}H-travoprost kregen toegediend. In reproductie- en ontwikkelingsstudies werd een krachtig effect op vruchtverlies aangetoond, waarbij een hoog percentage werd waargenomen bij ratten en muizen (respectievelijk 180 pg/ml en 30 pg/ml plasma) bij blootstellingen van 1,2 tot 6 keer de klinische blootstelling (tot 25 pg/ml).

Timolol
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek met timolol op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In onderzoek naar reproductietoxiciteit met timolol werd een vertraagde foetale ossificatie bij ratten aangetoond, zonder bijwerkingen op de postnatale ontwikkeling (7.000 keer de klinische dosis) en een toegenomen foetale resorptie bij konijnen (14.000 keer de klinische dosis).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogolglycerolhydroxystearaat (nominale waarde: 40)
Natriumchloride
Propyleenglycol (E1520)
Boorzuur
Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (om de pH in stellen)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
FILIOP oogdruppels, oplossing mag niet langer dan 28 dagen na opening van de fles met meerdere doses worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een kartonnen doos bevat een witte fles (PP) van 5 ml met meerdere doses en met pomp (PP, HDPE, LDPE) alsook een cilinder onder druk en dop (HDPE) met 2,5 ml van de oftalmische oplossing.

Het product is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:
Dozen met 1 of 3 flessen.

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

Horus Pharma
22 Allée Camille Muffat
INEDI 5
06200 Nice
Frankrijk

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

BE522026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/01/2018
Datum van laatste verlenging: 22/12/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2025