


Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2301 Pag. 1 van 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 20 mg dorzolamide (als dorzolamidehydrochloride) en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

Hulpstoffen met bekend effect: 1 ml oogdruppeloplossing bevat 0,075 mg benzalkoniumchloride.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, licht viskeuze, kleurloze waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS


4.1 Therapeutische indicaties

Het middel is geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of pseudo-exfoliatief glaucoom als monotherapie met een oogheeskundige bètablokker niet afdoende is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is één druppel Dorzolamide/Timolol Aurobindo tweemaal daags in (de conjunctivale zak van) het/de aangedane oog/ogen.

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2301 Pag. 2 van 20

Als er nog een andere oogdruppel gebruikt wordt, moeten Dorzolamide/Timolol Aurobindo en het andere middel worden toegediend met telkens een tussenpoos van tenminste 10 minuten.

Gebruik bij kinderen

De werkzaamheid bij kinderen is niet vastgesteld.

De veiligheid bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. (Voor informatie over de veiligheid bij kinderen ≥ 2 en < 6 jaar oud, zie rubriek 5.1)

Wijze van toediening

De patiënt moet erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden voor gebruik en dat de punt van de druppelaar niet in contact met het oog of de omliggende structuren mag komen.


Om zeker te zijn van de juiste dosering mag de druppelaar niet worden vergroot.

De patiënt moet er ook op gewezen worden dat verkeerd gebruik ertoe kan leiden dat de oogdruppels besmet raken met bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken. Gebruik van besmette oogdruppels kan tot ernstige schade aan het oog en verlies van het gezichtsvermogen leiden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het juiste gebruik van Dorzolamide/Timolol Aurobindo.

1. De verzegelstrip op de hals van het flesje dient intact te zijn als het product voor de eerste keer wordt gebruikt. Een ruimte tussen het flesje en de dop is bij ongeopende flesjes normaal.
2. De dop dient van het flesje te worden gedraaid.
3. Het hoofd van de patiënt dient naar achteren te worden gehouden en het onderste ooglid dient iets naar beneden te worden getrokken waardoor er tussen het ooglid en het oog een kleine holte ontstaat.
4. Het flesje dient ondersteboven te worden gehouden en licht te worden ingedrukt tot er één druppel in het oog valt. **HET OOG OF HET OOGGLID MAG NIET MET DE DRUPPELAAR IN CONTACT KOMEN.**
5. Herhaal de stappen 3 & 4 met het andere oog als uw arts dat heeft voorgeschreven.
6. Draai de dop weer op het flesje tot deze stevig tegen het flesje is aangedraaid.

Bij gebruik van nasolacrimale occlusie of 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.

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301	Pag. 3 van 20

4.3 Contra-indicaties

Dorzolamide/Timolol Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. Manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock.
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of hyperchloremische acidose
- Overgevoeligheid voor het (de) werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De bovengenoemde contra-indicaties zijn gebaseerd op de bestanddelen van het product en zijn niet beperkt tot de combinatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculaire/respiratoire reacties

Evenals andere topisch toegepaste oogmedicatie wordt dorzolamide/timolol systemische geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component, timololmaleaat, kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetal-angina of hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame bestanddelen overwegen.


Patiënten met hart- en bloedvataandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en eventuele bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

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

Ademhalingsstelselaandoeningen

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301	Pag. 4 van 20

Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na intra-oculaire toediening van bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dorzolamide/timolol bij patiënten met een milde/matige chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD). Het mag alleen gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dit geneesmiddel niet bestudeerd; daarom moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegepast.

Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidegroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt. Daarom kunnen bij plaatselijke toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamiden, inclusief ernstige reacties zoals het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Als er zich tekenen van een ernstige reactie of overgevoeligheid voordoen, moet gebruik van dit preparaat worden stopgezet.

Plaatselijke bijwerkingen aan het oog, zoals gezien bij gebruik van dorzolamidehydrochloride-oogdruppels, zijn ook gemeld voor dit middel. Als dergelijke reacties optreden, moet stopzetting van de behandeling met dit middel worden overwogen.

Anafylactische reacties


Tijdens de behandeling met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een ernstige anafylactische reactie bij herhaalde blootstelling aan deze allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline om een anafylactische reactie te behandelen.

Gelijktijdige behandeling

Gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topicale bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301	Pag. 5 van 20

Stopzetting van de behandeling

Als bij patiënten met coronaire hartziekten stopzetting van de oogdruppel timolol vereist is, moet net als met systemische bètablokkers de behandeling geleidelijk worden afgebouwd.

Overige effecten van bètablokkering

Hypoglykemie/diabetes

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontaan hypoglykemie kunnen krijgen of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus of hypoglykemie maskeren.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren. Abrupte stopzetting van een behandeling met een bètablokker kan verergering van de symptomen uitlokken.

Cornea-aandoeningen

Bètablokkers kunnen bij intraoculaire toediening droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.


Anesthesie

Bètablokkers voor intraoculair gebruik kunnen de werking van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patiënt timolol krijgt.

Behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

Overige effecten van koolzuuranhydraseremming

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is gepaard gegaan met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er bij Dorzolamide/Timolol Aurobindo geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat Dorzolamide/Timolol Aurobindo een lokale koolzuuranhydraseremmer bevat die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op urolithiasis hebben tijdens gebruik van Dorzolamide/Timolol Aurobindo.

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2301 Pag. 6 van 20

Overige

Bij de behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. Dorzolamide/Timolol Aurobindo is niet bestudeerd bij patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intraoculaire chirurgie zijn bij gebruik van dorzolamide cornea-oedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld. Er is een grotere kans op het ontstaan van cornea-oedeem bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen. Als dit middel aan deze groepen patiënten wordt voorgeschreven, moeten de nodige voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

Loslaten van de choroidea

Het loslaten van de choroidea is gemeld bij toediening van waterige suppressiva (bijv. timolol, acetazolamide) na glaucoomoperaties.

Net als met andere middelen tegen glaucoom is een verminderde reactie op de oogdruppel timololmaleaat bij sommige patiënten na langdurige behandeling gemeld. Echter, in klinisch onderzoek waarin 164 patiënten minstens 3 jaar zijn gevolgd, is na aanvankelijke stabilisering geen significant verschil in gemiddelde intraoculaire druk waargenomen.

Benzalkoniumchloride

Er zijn meldingen dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen kan veroorzaken en dat het de traanfilm en het hoornvliesoppervlak kan aantasten. Moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie het hoornvlies aangetast kan zijn. Patiënten moeten worden gecontroleerd in geval van langdurig gebruik.

Gebruik van contactlenzen

Dorzolamide/Timolol Aurobindo bevat het conserveermiddel benzalkoniumchloride. Contact lenzen moeten worden verwijderd voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt en na minstens 15 minuten daarna worden teruggezet. Van benzalkoniumchloride is bekend dat dit zachte contactlenzen verkleurt.


Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Pediatrische patiënten:

Zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd naar interacties met timolol.

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2301 Pag. 7 van 20

In klinisch onderzoek is dit middel gelijktijdig met de volgende systemische geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen waaronder aspirine en hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen, insuline, thyroxine).

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intra-oculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblokkers, geneesmiddelen die catecholaminedepletie veroorzaken, bètablokkers, antiaritmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica, guanethidine.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) is gemeld bij gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

In enkele gevallen is melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intra-oculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine). Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van bloedglucoseverlagende middelen versterken.

Orale bètablokkers kunnen de reboundhypertensie die na stopzetten van clonidine kan optreden, verergeren.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dit middel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.


Dorzolamide

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van dorzolamide bij zwangere vrouwen. Bij voor drachtige konijnen toxische doses had dorzolamide teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Timolol

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van dorzolamide/timolol bij zwangere vrouwen. Dorzolamide/timolol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is. Voor vermindering van de systematische absorptie, zie rubriek 4.2.

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers.

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
	Rev.nr.2301	Pag. 8 van 20

Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als Dorzolamide/Timolol Aurobindo tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonaat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Gebruik tijdens borstvoeding

Het is onbekend of dorzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten die dorzolamide kregen werd een verminderde gewichtstoename van de nakomelingen waargenomen. Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen dorzolamide/timolol oogdruppels is het onwaarschijnlijk dat er hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen die klinische symptomen van bètablokkade kunnen veroorzaken bij de zuigeling. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Als de behandeling met dit middel nodig is, wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mogelijke bijwerkingen zoals wazig zien kunnen van invloed zijn op het vermogen van sommige patiënten om een voertuig te besturen en/of machines te gebruiken.


4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek met Dorzolamide/Timolol Aurobindo komen de waargenomen bijwerkingen overeen met bijwerkingen die eerder met dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld.

In klinisch onderzoek zijn 1035 patiënten met Dorzolamide/Timolol Aurobindo behandeld. Bij ongeveer 2,4 % van alle patiënten werd de behandeling met Dorzolamide/Timolol Aurobindo op grond van lokale bijwerkingen aan het oog stopgezet, bij ongeveer 1,2 % van alle patiënten werd de behandeling op grond van een lokale bijwerking die allergie of overgevoeligheid (zoals ooglidontsteking en conjunctivitis) deed vermoeden, stopgezet.


Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie wordt timolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten reacties die optreden bij oftalmische bètablokkers als klasse.

De volgende bijwerkingen zijn van Dorzolamide/Timolol Aurobindo of van een van de bestanddelen in klinisch onderzoek of postmarketing gemeld:


Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301	Pag. 9 van 20

Zeer vaak: (≥ 1/10), Vaak: (≥ 1/100 tot < 1/10) Soms: (≥ 1/1000 tot < 1/100) Zelden: (≥ 1/10.000 tot < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).


Systeem/orgaanklasse (Medra)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Immuunsysteem-aandoeningen	Dorzolamid e/ Timolol				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties waaronder angioedeem, urticaria, pruritus, rash, anafylactische reactie	
	Timolol- maleaat oogdruppels , oplossing				tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder angioedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde rash, anafylactische reactie	pruritus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Timolol- maleaat					Hypo-glykemie

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2301 Pag. 10 van 20


	oogdruppels , oplossing					
Psychische-stoornissen	Timolol- maleaat oogdruppels , oplossing			Depressie*	Insomnia*, nachtmerries*, geheugenverlies	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Dorzolamid ehydrochlor ide oogdruppels , oplossing		Hoofdpijn*		Duizeligheid*, paresthesie*	
	Timololmal eaat oogdruppels , oplossing		Hoofdpijn *	Duizeligheid*, syncope*	paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebrovasculair accident*, cerebrale ischemie □	
Oogaandoeningen	Dorzolamid e/Timolol	Branden en prikken	conjunctivale injectie, wazig zien, erosie van de cornea,			Het gevoel iets in het oog te hebben

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 11 van 20


			tranen en jeuk aan het oog			
	Dorzolamid hydrochloride oogdruppels, oplossing		Ooglid ontsteking*, ooglid irritatie*	Irido-cyclitis*	Irritatie waaronder roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea-oedeem*, oculaire hypotonie*, loslaten van de choroïdea (na een glaucoomoperatie)*	Het gevoel iets in het oog te hebben
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing		tekenen en symptomen van oogirritatie waaronder Brandend, stekend, blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de	visusstoornissen waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een	ptosis, diplopie, loslaten van de choroïdea na een glaucoomoperatie* (zie rubriek 4.4)	jeuk, tranen, roodheid, wazig zien, corneaerosie

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 12 van 20


			cornea en droge ogen*	mioticum)*		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Timololmal eet oogdruppels , oplossing				Tinnitus*	
Hartaandoeningen	Timololmal eet oogdruppels , oplossing			Bradycardie*	pijn op de borst*, hartkloppingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok	Atrio-ventriculair blok, hartfalen
	Dorzolamid ehydrochloride oogdruppels , oplossing					Hartkloppingen, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Timololmal eet oogdruppels , oplossing				hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-,	Dorzolamid		Sinusitus		kortademigheid,	

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 13 van 20

borstkas- en mediastinum-aandoeningen	e/Timolol				respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme	
	Dorzolamid ehydrochloride oogdruppels, oplossing				Epistaxis*	Dyspneu
	Timololmal eaat oogdruppels, oplossing			Dyspneu*	Bronchospasme (met name bij patiënten met een pre-existente bronchospastische ziekte)*, respiratoir falen, hoest*	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Dorzolamid e/Timolol	Dysgeusie				
	Dorzolamid ehydrochloride oogdruppels, oplossing		Nausea*		Keelirritatie, droge mond*	
	Timololmal eaat oogdruppels, oplossing			Nausea*, dyspepsie*	Diarree, droge mond*	Dysgeusie, abdominale pijn, braken

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 14 van 20

Huid- en Onderhuid-aandoeningen	Dorzolamid e/Timolol				contactdermatitis, StevensJohnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse	
	Dorzolamid ehydrochloride oogdruppels , oplossing				Rash*	
	Timololmaleaat oogdruppels , oplossing				alopecia*, psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis*	Huiduitslag
Skelet- spierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels , oplossing				Systemische lupus erythematosus	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Dorzolamid e/Timolol			Urolithiasis		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels , oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	Seksuele disfunctie
Algemene	Dorzolamid		Asthenie/vermoeidheid*			


Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 15 van 20


aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	hydrochloride oogdruppels, oplossing					
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			Astenie/vermoeidheid*		

*Deze bijwerkingen zijn ook gemeld nadat Dorzolamide/Timolol Aurobindo in de handel is gebracht.

** bijwerkingen waargenomen met timolol

*** Additionele bijwerkingen zijn gezien met intraoculaire bètablokkers en kunnen mogelijk ook optreden met dit middel

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 16 van 20

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301	Pag. 17 van 20

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 beschikbaar over overdosering bij mensen door onbedoelde of opzettelijke inname van Dorzolamide/Timolol Aurobindo.

Symptomen

Er zijn meldingen van onbedoelde overdosering met timololmaleaat oogdruppels die geleid hebben tot systemische effecten die overeenkomen met de bijwerkingen die bij systemische bèta-adrenerge blokkers worden waargenomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid, bradycardie, bronchospasme en hartstilstand. De meest voorkomende objectieve en subjectieve symptomen die bij overdosering van dorzolamide te verwachten zijn, zijn gestoorde elektrolytenbalans, acidose en mogelijk effecten op het centrale zenuwstelsel.

Er zijn slechts beperkte gegevens over een overdosering door onbedoelde of opzettelijke inname van dorzolamidehydrochloride bij mensen. Bij orale inname is slaperigheid gemeld. Bij lokale toediening is melding gemaakt van misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormaal dromen en dysfagie.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De elektrolytenpiegel in het serum (vooral kalium) en de pH van het bloed moeten worden gecontroleerd. Uit onderzoek blijkt dat timolol moeilijk dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN


5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij glaucoom en miotica, bètablokkers, Timolol, combinaties, ATC code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Dorzolamide/Timolol Aurobindo bestaat uit twee componenten: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Deze beide componenten verlagen een verhoogde intraoculaire druk door de kamerwaterproductie te verminderen, maar doen dat via een verschillend werkingsmechanisme.

Dorzolamidehydrochloride is een krachtige remmer van het humane koolzuuranhydrase II. Door remming van koolzuuranhydrase in het corpus ciliare in het oog neemt de afscheiding van kamerwater af, waarschijnlijk doordat de vorming van bicarbonaationen langzamer verloopt, waardoor het natrium- en vochttransport afneemt. Timololmaleaat is een niet-selectieve bèta-adrenerge receptorblokker. Het exacte werkingsmechanisme waardoor timololmaleaat de intraoculaire druk verlaagt staat momenteel niet vast, hoewel onderzoeken met fluoresceïne en tonografie uitwijzen dat de werking voornamelijk verband kan houden met een verminderde vorming van kamerwater. In

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 18 van 20	

sommige onderzoeken is echter ook een geringe toename van de uitstroom waargenomen. Het gecombineerde effect van deze twee geneesmiddelen leidt tot een additionele verlaging van de intraoculaire druk (IOD) in vergelijking met toediening van de componenten afzonderlijk.

Na lokale toediening verlaagt Dorzolamide/Timolol Aurobindo de verhoogde intraoculaire druk, al of niet in samenhang met glaucoom. Verhoogde intraoculaire druk is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van oogzenuwbeschadiging en glaucomateus gezichtsveldverlies.

Dorzolamide/Timolol Aurobindo vermindert de intraoculaire druk zonder de bij gebruik van miotica veel voorkomende bijwerkingen zoals nachtblindheid, accommodatiespasmen en pupilvernauwing.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

Volwassenen

Tot 15 maanden durende klinische onderzoeken zijn verricht om het IOD-verlagend effect van Dorzolamide/Timolol Aurobindo tweemaal daags ('s ochtends en voor het slapen gaan) te vergelijken met 0,5 % timolol en 2,0 % dorzolamide (apart en gelijktijdig toegediend) bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie bij wie in de onderzoeken gelijktijdige behandeling aangewezen werd geacht. Het betrof hier zowel onbehandelde patiënten als patiënten bij wie de oogboldruk met monotherapie met timolol onvoldoende werd verlaagd. De meeste patiënten werden vóór het onderzoek alleen met een lokale bètablokker behandeld. In een analyse van de gecombineerde onderzoeken was het IOD-verlagend effect van Dorzolamide/Timolol Aurobindo tweemaal daags sterker dan dat van monotherapie met 2 % dorzolamide driemaal daags of 0,5 % timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van Dorzolamide/Timolol Aurobindo tweemaal daags was gelijk aan dat van gelijktijdige behandeling met dorzolamide tweemaal daags en timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van Dorzolamide/Timolol Aurobindo tweemaal daags is op verschillende meetpunten gedurende de dag aangetoond en dit effect hield bij langdurige toediening aan.

pediatrische populatie


Er is een 3 maanden durend gecontroleerd onderzoek verricht met als primaire doelstelling de veiligheid van 2 % dorzolamidehydrochloride oogdruppels vast te stellen bij kinderen jonger dan 6 jaar oud. In dit onderzoek kregen 30 patiënten in de leeftijd vanaf 2 tot 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide of timolol monotherapie niet onder controle was Dorzolamide/Timolol Aurobindo in een open- labelfase. De werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaal daagse toediening van Dorzolamide/Timolol Aurobindo over het algemeen goed verdragen, waarbij 19 patiënten de behandelingsperiode voltooiden en 11 patiënten stopten wegens chirurgie, verandering in medicatie of om andere redenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dorzolamidehydrochloride

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers kan bij lokale toediening van dorzolamidehydrochloride de werkzame stof bij aanzienlijk lagere doses en daarom met minder systemische absorptie zijn effect op het oog uitoefenen. In klinisch onderzoek leidde dit tot een verlaging van de IOD zonder zuur-baseverstoringen of veranderingen in de elektrolytenhuishouding die bij orale koolzuuranhydraseremmers gezien worden.

Bij lokale toepassing bereikt dorzolamide de systemische circulatie. Om na te gaan in hoeverre het koolzuuranhydrase in het lichaam na lokale toediening geremd kan worden, werden de concentraties

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301	Pag. 19 van 20

van de werkzame stof en de metabolieten in de rode bloedcellen (RB) en het plasma en de koolzuuranhydraseremming in RB gemeten. Bij chronische toediening treedt er accumulatie van dorzolamide in RB op als gevolg van een selectieve binding aan CA-II waarbij de concentraties vrije werkzame stof in het plasma uiterst laag blijven. De werkzame moederstof vormt een enkele N-desethylmetaboliet die CA-II minder krachtig remt dan de werkzame moederstof maar ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metaboliet cumuleert ook in RB, waar het zich primair aan CA-I bindt. Er treedt enige binding van dorzolamide aan plasma-eiwitten op (ongeveer 33 %). Dorzolamide wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden; de metaboliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Na stopzetting van de toediening is de eliminatie van dorzolamide uit de RB non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de concentratie van de werkzame stof leidt, gevolgd door een tragere eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer vier maanden.

Na orale toediening van dorzolamide teneinde de maximale systemische blootstelling na langdurige lokale toediening in het oog te simuleren, werd binnen dertien weken de steady-state bereikt. In de steady-state was er bijna geen vrije werkzame stof of metaboliet in het plasma; de CA-remming in RB was minder dan die naar verwachting nodig zou zijn om een farmacologisch effect op de renale functie of de ademhaling te hebben. Soortgelijke farmacokinetische resultaten werden verkregen na chronische, lokale toediening van dorzolamidehydrochloride. Enkele oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring 30-60 ml/min) hadden echter een hogere metabolietconcentratie in RB, maar er waren geen relevante verschillen in koolzuuranhydraseremming en geen klinisch belangrijke systemische bijwerkingen die direct aan deze bevinding konden worden toegeschreven.

Timololmaleaat

In een onderzoek naar de concentratie van de werkzame stof in het plasma bij zes deelnemers werd de systemische absorptie van timolol na tweemaal daagse lokale toediening van oogdruppels timololmaleaat 0,5 % bepaald. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na de ochtenddosering was 0,46 ng/ml en na de middagdosering 0,35 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het oculaire en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is goed gedocumenteerd.

Dorzolamide hydrochloride

Bij voor drachtige konijnen toxische doses dorzolamide, geassocieerd met metabole acidose, werden wervelmisvormingen waargenomen.


Timololmaleaat

In dieronderzoek zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Daarnaast werden bij dieren die lokaal werden behandeld met oogdruppels dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat of met gelijktijdig toegediend dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat geen bijwerkingen aan het oog waargenomen. Bij onderzoek *in vitro* en *in vivo* met elk van de componenten werd geen mutageen potentieel gevonden. Daarom worden bij therapeutische doses Dorzolamide/Timolol Aurobindo geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dorzolamide/Timolol Aurobindo 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 105541	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2301 Pag. 20 van 20

Mannitol (E421)
Hydroxyethylcellulose
Natriumcitraat (E331)
Natriumhydroxide (E524) voor pH-aanpassing
Benzalkoniumchloride
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na eerste opening: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorschijnend witte polyethyleen (gemiddelde dichtheid) oogdruppelflesje met een gesealde LDPE druppelaar en een HDPE schroefdop met een verzegeling in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte: 1, 3 of 6 flesjes van 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

Ingeschreven in het register onder RVG 105541

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 april 2011
Datum van laatste verlenging: 2 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft rubriek 4.8: 24 januari 2023.