


<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 1 van 13

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost/Timolol Aurobindo 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:

Elke ml bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride en 6,3 mg fosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

De oplossing is een heldere kleurloze vloeistof.  
pH 5,5 – 6,5; osmolaliteit 270 - 330 mOsmol/kg

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-kamerhoek glaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op lokale  $\beta$ -blokkers of prostaglandine-analoga.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering voor volwassenen (inclusief ouderen):

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

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

#### Wijze van toediening


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

Als er meerdere topische oftalmische geneesmiddelen worden gebruikt moeten deze ten minste 5 minuten na elkaar worden toegediend.

Door gedurende 2 minuten de traanbuis dicht te drukken of de ogen te sluiten, wordt de systemische absorptie verminderd. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen beperkt worden en neemt de lokale werking toe.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 2 van 13

### 4.3 Contra-indicaties

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

- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale, of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinus bradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. Manifest hartinsufficiëntie, cardiale shock.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Systemische effecten

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt latanoprost/timolol systemisch geabsorbeerd. Ten gevolge van het bèta-adrenerge bestanddeel timolol kunnen hetzelfde soort cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden die zijn waargenomen bij systemische bèta-adrenerge blokkers. 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.

Cardiale reacties en, in zeldzame gevallen, dood geassocieerd met hartfalen, werden gemeld na toediening van timolol.

#### 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

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 Latanoprost/Timolol Aurobindo bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD). Het mag alleen gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

#### Hypoglykemie/diabetes

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontaan hypoglykemie

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 3 van 13

kunnen krijgen of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

#### Cornea-aandoeningen

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

#### Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer latanoprost/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).

#### Anafylactische reacties

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

#### Gelijktijdige behandelingen

Timolol kan interacties geven met andere geneesmiddelen (zie ook 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### Andere prostaglandine-analogen

Gelijktijdig gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Loslaten van de choroïdea

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


#### Anesthesie

Bètablokkers voor intra-oculair gebruik kunnen de werking van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren.

De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patiënt timolol krijgt.

#### Oculaire effecten

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

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 4 van 13

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

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

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

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

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

#### Veranderingen in het ooglid en de wimper

Verdonkering van de huid van de oogleden, die reversibel kan zijn, is gemeld bij gebruik van latanoprost.

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

#### Glaucoom

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

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

#### Herpetische keratitis


Latanoprost moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis, en moet worden vermeden in gevallen van actieve herpes simplex keratitis en bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende herpetische keratitis die specifiek samenhangen met prostaglandine-analogen.

#### Macula-oedeem

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

#### **Latanoprost/Timolol Aurobindo bevat fosfaten en benzalkoniumchloride**

Dit geneesmiddel bevat 6,3 mg fosfaat en 0,2 mg benzalkoniumchloride per ml.

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 5 van 13

Bij patiënten met een ernstige beschadiging van de heldere laag aan de voorkant van het oog (de cornea), kunnen fosfaten in zeer zeldzamen gevallen wazige vlekken veroorzaken op de cornea door het opbouwen van calcium tijdens de behandeling.

Er zijn meldingen dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen heeft veroorzaakt, en effect kan hebben op de traanfilm en het cornea oppervlak. Daarom dient het met voorzorg te worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten waarbij de cornea beschadigd kan zijn. Patiënten dienen gemonitord te worden bij langdurig gebruik.

#### *Gebruik van contactlenzen*

Benzalkoniumchloride kan door zachte contactlenzen geabsorbeerd worden en kan de kleur van contactlenzen veranderen. Patiënten dienen geadviseerd te worden hun contactlenzen uit te nemen voordat ze Latanoprost/Timolol Aurobindo gebruiken, en deze 15 minuten na gebruik terug te plaatsen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met latanoprost/timolol.

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

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische  $\beta$ -blokkade kunnen worden versterkt als Latanoprost/Timolol Aurobindo aan patiënten wordt gegeven die al een orale  $\beta$ -adrenerge blokker krijgen; het gebruik van twee of meer lokale  $\beta$ -adrenerge blokkers wordt daarom niet aanbevolen.

In enkele gevallen is melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intra-oculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

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

Een hypertensieve reactie na abrupt stoppen met clonidine kan worden versterkt bij gebruik van  $\beta$ -blokkers.


$\beta$ -blokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken.  $\beta$ -blokkers kunnen de verschijnenselen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Vruchtbaarheid*

In dierstudies is voor noch latanoprost noch timolol enig effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 6 van 13

### *Zwangerschap*

#### Latanoprost:

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

#### Timolol:

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Voor vermindering van de systemische 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.

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 Latanoprost/Timolol Aurobindo tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonaat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Daarom mag Latanoprost/Timolol Aurobindo niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt (zie rubriek 5.3).

### *Borstvoeding*

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen 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.

Latanoprost en zijn metabolieten kunnen in de moedermelk overgaan. Daarom mag Latanoprost/Timolol Aurobindo niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.


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

Instillatie van oogdruppels kan leiden tot een voorbijgaand wazig zien. Patiënten dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen, totdat dit over is.

## **4.8 Bijwerkingen**

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

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt latanoprost/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 ophthalmische

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 7 van 13

bètablokkers als klasse.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen uit klinisch onderzoek met Latanoprost/Timolol Aurobindo zijn hieronder opgesomd.

Bijwerkingen worden naar frequentie als volgt gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Soms: hoofdpijn

*Oogaandoeningen:*

Zeer vaak: toegenomen irispigmentatie.

Vaak: oogirritatie (met inbegrip van prikkend, brandend, jeuken en gevoel van vreemd lichaam), pijnlijke ogen.

Soms: hyperemie van het oog, conjunctivitis, wazig zien, toegenomen traanafscheiding, blepharitis, afwijkingen van de cornea.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: huiduitslag, jeuk.

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

Voor latanoprost zijn dit:

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Herpetische keratitis

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Duizeligheid

*Oogaandoeningen:*

Veranderingen van de wimpers en het donshaar van het ooglid (toename van de lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimperharen), gespikkelde epitheelerosies, periorbitaal oedeem, iritis/uveitis, macula-oedeem inclusief cystoïd macula-oedeem (bij afake en pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak of bij patiënten met een bekende risicofactor voor macula-oedeem), droge ogen, keratitis, oedeem van de cornea en erosies, ingegroeide wimpers soms leidend tot oogirritatie, iris cyste, fotofobie, periorbitale en ooglidwijzigingen resulterend in een diepere ooglidplooi (sulcus); ooglidooedeem; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva (kan potentieel verband houden met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride); verdonkering van de huid van de oogleden.


*Hartaandoeningen:*

Angina, angina onstabiel, hartkloppingen.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

Astma, verergering van astma en dyspnoe.

*Maagdarmstelselaandoeningen*

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 8 van 13

Soms: Misselijkheid, braken.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Donkere verkleuring van de huid van de oogleden.

*Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:*

Gewrichtspijn, spierpijn.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Pijn op de borst

Voor timolol zijn dit:

*Immuunsysteemaandoeningen:*

Systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale of gegeneraliseerde rash, pruritus, anafylactische reactie.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

Hypoglykemia.

*Psychische stoornissen:*

Depressie, geheugenverlies, slapeloosheid, angstdromen, hallucinaties.

*Zenuwstelselaandoeningen:*

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

*Oogaandoeningen:*

Tekenen en symptomen van oogirritatie (bijv. branden, prikken, jeuk, tranen, roodheid), blefaritis, keratitis, wazig zicht en loslaten van de choroidea na een glaucoomoperatie, visusstoornissen waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum) verminderde gevoeligheid van de cornea, droge ogen, erosie van het hoornvlies, ptosis, diplopie (zie 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:*

Tinnitus

*Hartaandoeningen:*

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

*Bloedvataandoeningen:*

Hypotensie, fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen:*


Bronchospasme (met name bij patiënten met pre-existente bronchospastische ziekte), dyspneu, hoest.

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Dysgeusie, nausea, dyspepsie, diarree, droge mond, abdominale pijn, braken.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*



<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 9 van 13

Alopecia, psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis, huiduitslag.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*  
Myalgie.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*  
Seksuele disfunctie, verminderd libido.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*  
Asthenie/vermoeidheid.

Er is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van corneacalcificatie bij het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijke beschadiging van het hoornvlies.

#### 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](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens bekend van overdosering met Latanoprost/Timolol Aurobindo bij mensen.

De symptomen van een systemische overdosis met timolol zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en hartstilstand. Wanneer dergelijke symptomen zich voordoen, dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen getroffen te worden. Studies hebben aangetoond dat timolol niet goed dialyseerbaar is.

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

Als latanoprost per ongeluk is ingenomen kan de volgende informatie zinvol zijn:

Behandeling: maagspoeling indien nodig. Symptomatische behandeling.


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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Oogheelkundige bètablokkers - timolol combinaties, ATC-code: S01ED51

*Werkingsmechanisme*

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 10 van 13

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

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

Timolol is een  $\beta_1$  en  $\beta_2$  (niet-selectieve) adrenerge receptorantagonist zonder significante intrinsieke sympaticomimetisch, direct myocardonderdrukkende of membraan stabiliserende activiteit. Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater in het ciliaire epitheel.

Het precieze werkingsmechanisme is niet opgehelderd, maar remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene  $\beta$ -adrenerge stimulatie is waarschijnlijk. Er is niet aangetoond dat timolol de permeabiliteit van de bloed-water barrière voor plasma-eiwitten significant beïnvloed. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale oculaire bloedsomloop na chronische behandeling.

## Farmacodynamische effecten


### *Klinische effecten*

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

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

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

Binnen een uur begint latanoprost/timolol te werken en het maximale effect wordt binnen zes tot acht uur bereikt. Een adequate intraoculaire drukverlaging is aangetoond tot 24 uur na dosering na

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 11 van 13

meermalige toediening.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Latanoprost*

Latanoprost is een isopropylester prodrug dat op zich inactief is, maar middels hydrolyse door esterases in de cornea tot het zuur van latanoprost, biologisch actief wordt. De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en alle geneesmiddel dat in het kamerwater komt, wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea. Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater, bij benadering 15-30 ng/ml, ongeveer twee uur na lokale toediening van alleen latanoprost wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden.

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

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

### *Timolol*

De maximale concentratie timolol in het kamerwater wordt ongeveer een uur na lokale toediening van de oogdruppels bereikt. Een gedeelte van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie van 1 ng/ml wordt 10 tot 20 minuten na eenmaal daagse, lokale toediening van een oogdruppel in ieder oog bereikt (300 µg/dag). De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer zes uur. Timolol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. The metabolieten worden samen met onveranderd timolol in de urine uitgescheiden.


### *Latanoprost/Timolol*

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

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire als het systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen zijn goed vastgelegd. Er zijn bij konijnen die lokaal werden behandeld met latanoprost/timolol of met gelijktijdig gebruik van latanoprost en timolol oogdruppels geen oculaire of systemische bijwerkingen waargenomen. Farmacologische veiligheidsstudies, genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies met elk van de bestanddelen hebben geen bijzondere gevaren voor de mens aan het licht gebracht. Latanoprost had geen effect op de wondheling in de cornea bij het konijn; timolol daarentegen remde dit proces bij konijnenogen en apenogen wanneer het vaker dan eenmaal daags werd toegediend.

Latanoprost had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij ratten en konijnen. Bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 12 van 13

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride  
Benzalkoniumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Dinatriumwaterstoffosfaaddodecahydraat  
Gezuiverd water  
Natriumhydroxide voor pH aanpassing  
Zoutzuur voor pH aanpassing

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3 Houdbaarheid

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

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C -8°C).  
Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities na eerste opening.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante LDPE flacon met transparant LDPE oogdruppelpipet en witte HDPE schroefdop.


Verpakkingen:  
1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

<b>Latanoprost/Timolol Aurobindo 50 microgram/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing</b> <b>RVG 110118</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2203      Pag. 13 van 13

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

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

RVG 110118

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2011

Datum van laatste verlenging: 19 januari 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 30 maart 2022