

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dorzolamide/Timolol EG 20 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 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

Dorzolamide/Timolol EG is geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of pseudo-exfoliatieve glaucoom als monotherapie met een topische bètablokker niet voldoende is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Als er nog een ander topisch, oftalmologisch middel gebruikt wordt, moet dit ander middel met een interval van ten minste 10 minuten toegediend worden.

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

Teneinde een correcte dosering te verzekeren mag de druppelaar niet vergroot worden.

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 de oftalmologische flesjes van Dorzolamide/Timolol EG.

Wijze van toediening

1. De verzegelstrip aan de flessenhals moet intact zijn voor het eerste gebruik van het middel. Een ruimte tussen het flesje en de dop is bij ongeopende flesjes normaal.
2. De dop dient van de fles te worden verwijderd.
3. Het hoofd van de patiënt dient naar achteren gehouden en het onderste ooglid iets naar beneden getrokken te worden zodat er tussen het ooglid en het oog een holte ontstaat.
4. Het flesje dient ondersteboven gehouden te worden en samengedrukt tot er één druppel in het oog valt.
HET OOG OF OOGLID MAG NIET MET DE DRUPPELAAR IN CONTACT KOMEN.
5. Stappen 3 & 4 dienen te worden herhaald met het andere oog indien nodig.
6. De dop dient terug te worden geplaatst en het flesje onmiddellijk na gebruik gesloten te worden.

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.

Pediatrische patiënten

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).

4.3 Contra-indicaties

Dorzolamide/timolol is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een reactieve luchtwegaandoening, zoals asthma bronchiale of een voorgeschiedenis daarvan, of ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD).
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, niet gecontroleerd met een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of hyperchloremische acidose.

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

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd.

Als gevolg van de bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde types cardiovasculaire, pulmonaire en andere bijwerkingen optreden, die waargenomen worden met systemische bèta-adrenerge blokkerende middelen.

De incidentie van systemische ADR's na topische oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. Om de systemische absorptie te verminderen, zie 4.2.

Hartaandoeningen

Patiënten met cardiovasculaire ziektes (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetalangina en hartfalen) en onder behandeling met bètablokkers tegen hypotensie dienen kritisch te worden geëvalueerd en een behandeling met andere actieve bestanddelen dient in overweging te worden genomen. Patiënten met cardiovasculaire ziektes dienen gecontroleerd te worden op tekenen van achteruitgang van deze ziektes en bijwerkingen.

Door hun negatief effect op de geleidingstijd, mogen bètablokkers enkel met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met eerstegraads hartblok.

Na toediening van timololmaleaat zijn cardiale reacties gemeld, waaronder zelden overlijden in samenhang met hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige verstoring/stoornissen van de perifere bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het Raynaud fenomeen) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Ademhalingsaandoeningen

Ademhalingsreacties waaronder de dood als gevolg van bronchospasme bij patiënten met astma werden gerapporteerd na toediening van enkele oogheelkundige bètablokkers.

Dorzolamide/timolol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en enkel als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing niet bestudeerd; daarom moet dit middel met voorzichtigheid bij deze patiënten worden toegepast.

Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. De dorzolamidecomponent is een sulfonamide. Daarom kunnen bij plaatselijke toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamiden, waaronder ernstige reacties zoals 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 dorzolamide/timolol

oogdruppeloplossing. Als dergelijke reacties optreden, moet stopzetting van de behandeling met dorzolamide/timolol worden overwogen.

Anafylactische reacties

Gedurende het gebruik van bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen heftiger reageren wanneer zij herhaaldelijk aan dergelijke allergenen worden blootgesteld en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline die gebruikt wordt om anafylactische reacties te behandelen.

Gelijktijdige therapie

Gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

- dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers
- lokale bèta-adrenerge blokkers.

Stopzetting van de behandeling

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

Overige effecten van bètablokkering

Hypoglykemie/diabetes

Bètablokkers dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met spontane hypoglykemie of aan patiënten met labiele diabetes, aangezien bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

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

Behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

Andere bètablokkers

Het effect van intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt zijn wanneer timolol toegediend wordt aan patiënten die reeds een systemische bètablokker krijgen. De reactie van deze patiënten dient van nabij te worden opgevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkerende middelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Overige effecten van koolzuuranhydraseremming

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers werd geassocieerd met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen met dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat dorzolamide/timolol 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.

Overige

De behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom vereist naast oculaire hypotensieve middelen therapeutische interventies. Dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing is niet bestudeerd bij patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Ziektes van de cornea

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intraoculaire chirurgie zijn bij gebruik van dorzolamide corneaoedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld.

Oogheelkundige bètablokkers kunnen leiden tot droge ogen.

Patiënten met corneaziektes dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Loslating van de choroidea

Loslating van de choroidea werd gemeld bij toediening van kamerwaterremmende therapie (bijv. timolol, acetazolamide) na een filtratie-ingreep.

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.

Chirurgische anesthesie

Bètablokkerende oogheelkundige bereidingen kunnen de systemische bètablokkerende effecten, bijv. van adrenaline, blokkeren. De anesthesioloog dient geïnformeerd te worden wanneer de patiënt timolol krijgt.

Gebruik van contactlenzen

Dorzolamide/Timolol EG bevat het conserveermiddel benzalkoniumchloride, dat oogirritatie kan veroorzaken. Van benzalkoniumchloride is bekend dat dit zachte contactlenzen verkleurt. Verwijder de contactlenzen vóór gebruik en wacht ten minste 15 minuten alvorens de lenzen in de ogen terug te plaatsen.

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

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke geneesmiddelinteractiestudies verricht met dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing.

In klinisch onderzoek is dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing gelijktijdig gebruikt met de volgende systemische geneesmiddelen zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: ACE-remmers, calciumkanaalblockers, diuretica, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen waaronder acetylsalicylzuur en hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen, insuline, thyroxine).

Wanneer een oogheelkundige bètablokkerende oplossing samen wordt toegediend met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkerende middelen, antiaritmica

(waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathomimetica, guanethidine en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bestaat het risico op bijkomende effecten die leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie.

Bij gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, SSRI's [bijv. fluoxetine, paroxetine]) en timolol werd versterkte systemische bètablokkering (bijv. verlaagde hartfrequentie, depressie) gerapporteerd.

De dorzolamidecomponent van dorzolamide/timolol is een koolzuuranhydraseremmer die, hoewel het lokaal wordt toegediend, systemisch wordt geabsorbeerd. In klinisch onderzoek ging gebruik van dorzolamidehydrochloride oogdruppels niet gepaard met zuurbaseverstoringen. Deze verstoringen zijn bij orale koolzuuranhydraseremmers echter wel gemeld en hebben in bepaalde gevallen tot geneesmiddelinteracties geleid (bijv. toxiciteit in verband met hoge doses salicylaat). Daarom moet de kans op dergelijke geneesmiddelinteracties bij patiënten die dorzolamide/timolol krijgen, worden ingeschat.

Mydriasis door gelijktijdig gebruik van oogheelkundige bètablokkers en adrenaline (epinefrine) werd af en toe gerapporteerd.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van bloedsuikerverlagende middelen versterken.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dorzolamide/timolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Dorzolamide

Er zijn geen adequate klinische gegevens over blootstelling aan dorzolamide bij zwangere vrouwen beschikbaar. Bij konijnen had dorzolamide teratogene effecten aan voor de moeder toxische doses (zie rubriek 5.3).

Timolol

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Epidemiologische onderzoeken hebben geen misvormende effecten aangetoond maar vertonen een risico op intra-uterine groeivertraging wanneer bètablokkers oraal worden toegediend. Bovendien werden tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) waargenomen bij de neonaat wanneer bètablokkers toegediend werden tot de bevalling. Als dorzolamide/timolol tot de geboorte wordt toegediend, moet de neonaat tijdens de eerste levensdagen zorgvuldig gecontroleerd worden.

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. Bij therapeutische doses timolol is het echter niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn om klinische symptomen van bètablokkade bij de zuigeling teweeg te brengen. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Dorzolamide/timolol mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van dorzolamide en timolol op de vruchtbaarheid.

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 auto te rijden en/of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek zijn geen voor dorzolamide/timolol specifieke bijwerkingen gemeld; de bijwerkingen waren beperkt tot die welke eerder met dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld. Vaak voorkomende bijwerkingen waren over het algemeen licht en resulteerden niet in stopzetting van de behandeling.

In klinisch onderzoek werden 1.035 patiënten behandeld met dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing. Bij ongeveer 2,4% van alle patiënten werd de behandeling met dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing stopgezet op grond van lokale bijwerkingen aan het oog, bij ongeveer 1,2% van alle patiënten werd de behandeling stopgezet op grond van een lokale bijwerking die allergie of overgevoeligheid (zoals ooglidontsteking en conjunctivitis) deed vermoeden.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing of voor een van de bestanddelen in klinisch onderzoek of spontaan postmarketing:

[Zeer vaak: ($\geq 1/10$), vaak: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms: ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden: ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)].

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen:

Dorzolamidehydrochloride, oogdruppels, oplossing:

Vaak: hoofdpijn*

Zelden: duizeligheid*, paresthesie*

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Vaak: hoofdpijn*

Soms: duizeligheid*, depressie*

Zelden: slapeloosheid*, nachtmerries*, geheugenverlies, paresthesie*, toename in objectieve en subjectieve symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebrovasculair accident*

Niet bekend: hallucinatie#

Oogaandoeningen:

Dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing:

Zeer vaak: branden en prikken

Vaak: conjunctivale injectie, wazig zien, erosie van de cornea, tranen en jeuk aan het oog

Dorzolamidehydrochloride, oogdruppels, oplossing:

Vaak: ooglidontsteking*, ooglidirritatie*

Soms: iridocyclitis*

Zelden: irritatie waaronder roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea oedeem*, oculaire hypotonie*, loslating van de choroidea (na een filtratie-ingreep)*

Niet bekend: Gevoel van vreemd voorwerp in het oog

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Vaak: objectieve en subjectieve symptomen van oogirritatie waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*

Soms: visusstoornissen waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)*

Zelden: ptosis, diplopie, loslating van de choroidea (na een filtratie-ingreep)*

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Zelden: tinnitus*

Hart- en bloedvataandoeningen:

Dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing:

Zelden: hartkloppingen

Dorzolamidehydrochloride, oogdruppels, oplossing:

Niet bekend: tachycardie, hypertensie

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Soms: bradycardie*, syncope*

Zelden: hypotensie*, pijn op de borst*, oedeem*, aritmieën*, decompensatio cordis*, hartblok*, hartstilstand*, cerebrale ischemie, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing:

Vaak: sinusitis

Zelden: kortademigheid, respiratoir falen, rhinitis

Dorzolamidehydrochloride, oogdruppels, oplossing:

Zelden: epistaxis*

Niet bekend: Dyspnoe

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Soms: dyspnoe*

Zelden: bronchospasmen (vooral bij patiënten met een bestaande bronchospastische aandoening)*, hoest*

Maagdarmstelselaandoeningen:

Dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing:

Zeer vaak: smaakstoornis

Dorzolamidehydrochloride, oogdruppels, oplossing:

Vaak: misselijkheid*

Zelden: keelirritatie, droge mond*

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Soms: misselijkheid*, dyspepsie*

Zelden: diarree, droge mond*

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing:

Zelden: contactdermatitis, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse

Dorzolamidehydrochloride, oogdruppels, oplossing:

Zelden: uitslag*

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Zelden: alopecia*, psoriasisachtige uitslag of verergering van psoriasis*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Zelden: systemische lupus erythematosus

Nier- en urinewegaandoeningen:

Dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing:

Soms: urolithiasis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Zelden: ziekte van Peyronie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing:

Zelden: objectieve en subjectieve symptomen van systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, uitslag, anaphylaxis, zelden bronchospasme

Dorzolamidehydrochloride, oogdruppels, oplossing:

Vaak: asthenie/vermoeidheid*

Timololmaleaat, oogdruppels, oplossing:

Soms: asthenie/vermoeidheid*

*Deze bijwerkingen zijn ook gemeld tijdens postmarketing gebruik met dorzolamide/timolol, oogdruppels, oplossing.

#Bijwerkingen gemeld tijdens gebruik met timolol.

Laboratoriumbevindingen

In klinisch onderzoek ging gebruik van dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing niet gepaard met klinisch belangrijke verstoringen van de elektrolytenbalans.

Zoals andere topisch aangebrachte oogheelkundige geneesmiddelen wordt timolol geabsorbeerd in de systemische bloedsomloop. Dit kan gelijkaardige bijwerkingen veroorzaken als die waargenomen met systemische bètablokkers. De incidentie van systemische ADR's na topische oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. De opgesomde bijwerkingen omvatten reacties die werden waargenomen binnen de klasse van oogheelkundige bètablokkers.

Additionele bijwerkingen werden waargenomen met oogheelkundige bètablokkers en kunnen optreden met dorzolamide/timolol (frequentie niet bekend):

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: hypoglykemie

Hartaandoeningen:

Niet bekend: hartfalen

Maagdarmaandoeningen:

Niet bekend: buikpijn, braken

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Niet bekend: myalgie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Niet bekend: seksuele disfunctie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen door onbedoelde of opzettelijke inname van dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing.

Er zijn meldingen van onbedoelde overdosering met timololmaleaat oogdruppels die geleid hebben tot systemische effecten die overeenkomen met de effecten 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, ontwikkeling van acidose en mogelijk effecten aan het centrale zenuwstelsel.

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

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 oogdruppeloplossing 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 menselijke 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 sommige studies 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 in vergelijking met toediening van de componenten afzonderlijk.

Na lokale toediening verlaagt dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing 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 oogdruppeloplossing vermindert de intraoculaire druk zonder de bij gebruik van miotica veel voorkomende bijwerkingen zoals nachtblindheid, accommodatiespasmen en pupilvernauwing.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten:

Volwassen patiënten

Tot 15 maanden durende klinische studies zijn verricht om het IOD-verlagende effect van dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing 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 studies 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 de studie alleen met een lokale bètablokker behandeld. In een analyse van de gecombineerde studies was het IOD-verlagend effect van dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing 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 oogdruppeloplossing tweemaal daags was gelijk aan dat van gelijktijdige therapie met dorzolamide tweemaal daags en timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing tweemaal daags is op verschillende meetpunten gedurende de dag aangetoond, en dit effect hield bij langdurige toediening aan.

Pediatrische patiënten

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 oogdruppeloplossing in een open label-fase. De werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaal daagse toediening van dorzolamide/timolol oogdruppeloplossing 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

Dorzolamide hydrochloride:

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 werkzame stof- en metabolietconcentraties in de rode bloedcellen (RB) en het plasma en de koolzuuranhydraseremming in RB gemeten. Bij chronische toediening treedt er cumulatie 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 werkzame stofconcentratie 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 welke 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 middagdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Dorzolamide

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

Timolol

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 oogdruppeloplossing geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

3 jaar

Na eerste opening: 28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte opake oogdruppels dispenser uit polyethyleen van gemiddelde dichtheid met een verzegelde LDPE-druppelaar en een HDPE-schroefdop met verzegelstrip in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 1, 3 of 6 flesjes met elk 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE391447

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/05/2011
Datum van laatste verlenging: 07/11/2017

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023.
Datum van herziening van de tekst: 02/2023.