

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TensocViatris 20 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstof met bekend effect:

elke ml oogdruppeloplossing bevat 0,15 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels)

Heldere, licht viskeuze, kleurloze, waterige oplossing met een pH tussen 5,4 en 5,8 en een osmolariteit van 242-323 mOsmol/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

TensocViatris is geïndiceerd bij de behandeling van een verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met een openhoekglaucoom of pseudo-exfoliatief glaucoom als een topische bètablokker in monotherapie niet volstaat.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering is één druppel TensocViatris in de conjunctivale zak van het/de aangetaste oog/ogen tweemaal per dag.

Als er nog een andere oogdruppel wordt gebruikt, moet er minstens tien minuten interval zijn tussen de toediening van TensocViatris en die van het andere product.

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 de juiste dosering te garanderen, 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 de flesjes.

### Wijze van toediening

Voor gebruik in de ogen.

#### **Instructies voor gebruik:**

1. Was uw handen.
2. Open het flesje. Pas goed op dat de punt van de druppelfles uw oog, de huid rond uw oog of uw vingers niet raakt.
3. Houd uw hoofd achterover en houd het flesje ondersteboven boven het oog.
4. Trek het onderste ooglid naar beneden en kijk omhoog. Knijp voorzichtig in het flesje en laat een druppel vallen in de ruimte tussen het onderste ooglid en het oog.
5. Druk met een vinger in de hoek van uw oog, bij de neus, of sluit uw oogleden gedurende 2 minuten. Dit helpt om te voorkomen dat het medicijn in de rest van het lichaam terechtkomt.
6. Herhaal stap 3 tot en met 5 met het andere oog als uw arts u dat heeft opgedragen.
7. Plaats de dop terug en sluit het flesje goed.

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  $\geq 2$  en  $< 6$  jaar oud, zie rubriek 5.1)

### **4.3 Contra-indicaties**

TensocViatris mag niet worden gebruikt door patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- een reactieve luchtwegziekte zoals bronchiaal astma of een voorgeschiedenis van bronchiaal astma, ernstig chronisch obstructief longlijden
- sinusbradycardie, ziekesinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, niet behandeld met een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) of hyperchloremische acidose.

De bovenvermelde contra-indicaties zijn gebaseerd op de bestanddelen en zijn niet uniek voor de combinatie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Cardiovasculaire/respiratoire reacties:

Zoals andere topische oogmiddelen wordt dorzolamide/timolol systemisch geabsorbeerd. Gezien zijn bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere

bijwerkingen optreden als bij systemische toediening van bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening in de ogen is lager dan na systemische toediening. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

*Hartaandoeningen:*

Bij patiënten met hart- en vaataandoeningen (bv. coronair lijden, Prinzmetalangor en hartfalen) en hypotensie moet een behandeling met bètablokkers kritisch worden geëvalueerd en moet een behandeling met andere werkzame stoffen worden overwogen. Patiënten met een hart- en vaataandoening moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van die aandoening en op bijwerkingen.

Gezien hun negatieve effect op de geleidingstijd is voorzichtigheid geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

*Bloedvataandoeningen:*

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige stoornissen van de perifere circulatie (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of Raynaudsyndroom).

*Respiratoire stoornissen:*

Respiratoire reacties, met inbegrip van overlijden als gevolg van bronchospasme bij patiënten met astma zijn gerapporteerd na toediening van bepaalde betablokkers in de ogen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van TensocViatris bij patiënten met licht/matig ernstig chronisch obstructief longlijden (COPD) en het middel mag alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Leverinsufficiëntie

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden bij dergelijke patiënten.

Immunologie en overgevoeligheid

Net als met andere topisch toegediende geneesmiddelen voor de ogen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidogroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt.

Daarom kunnen bij plaatselijke toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamide, met inbegrip van ernstige reacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Als er tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid optreden, moet het gebruik van dit preparaat worden stopgezet.

Plaatselijke bijwerkingen op de ogen vergelijkbaar met de bijwerkingen die worden gezien met dorzolamidehydrochloride-oogdruppels, zijn ook gezien met dit geneesmiddel. Als er dergelijke reacties optreden, moet worden overwogen om de behandeling met dit geneesmiddel stop te zetten.

Bij inname van  $\beta$ -blokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of ernstige anafylactische reactie op allerhande allergenen sterker reageren op rechallenge met dergelijke allergenen en mogelijk niet reageren op de doseringen van adrenaline die gewoonlijk worden gebruikt om anafylactische reacties te behandelen.

Gelijktijdige behandelingen

Het effect op de oogdruk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen toenemen als timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

#### Stopzetting van de behandeling

Net zoals met systemische bètablokkers moet de behandeling geleidelijk worden gestaakt als een stopzetting van timolol voor de ogen vereist is bij patiënten met coronair hartlijden.

#### Additionele effecten van bètablokkade

##### *Hypoglykemie/diabetes*

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

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyroïdie maskeren. Plotselinge stopzetting van een behandeling met bètablokkers kan een verergering van de symptomen uitlokken.

##### *Aandoeningen van de cornea:*

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met aandoeningen van de cornea.

##### *Chirurgische anesthesie:*

Bètablokkerende oftalmologische preparaten kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van bijvoorbeeld adrenaline blokkeren. De anesthesioloog moet worden ingelicht als de patiënt timolol krijgt.

Een behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

#### Additionele effecten van remming van het koolzuuranhydrase

Een behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers kan urolithiase veroorzaken door stoornissen van de zuur-basehuishouding, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen. Hoewel er geen zuur-basestoornissen werden waargenomen met dit geneesmiddel is soms urolithiase gerapporteerd. Aangezien TensocViatris een topische koolzuuranhydraseremmer bevat die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen een verhoogd risico op urolithiase lopen bij gebruik van dit geneesmiddel.

#### Andere

De behandeling van patiënten met een acuut geslotenhoekglaucoom vergt therapeutische interventies naast geneesmiddelen die de oogdruk verlagen. Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met een acuut geslotenhoekglaucoom.

Cornea-oedeem en irreversibele decompensatie van de cornea zijn gerapporteerd bij patiënten met vooraf bestaande chronische corneadefecten en/of een voorgeschiedenis van oogchirurgie tijdens gebruik van dorzolamide. Er is een hogere kans op ontwikkeling van cornea-oedeem bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen. Voorzichtigheid is geboden bij topisch gebruik van dorzolamide bij dergelijke patiënten.

#### Loslating van de chorioidea

Loslating van de chorioidea is gerapporteerd bij toediening van geneesmiddelen die de humor aquaeus onderdrukken (bv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Net zoals bij gebruik van andere geneesmiddelen voor de behandeling van glaucoom is bij sommige patiënten een verminderde respons op timololmaleaat voor oftalmologisch gebruik

gerapporteerd na langdurige behandeling. In klinische studies waarin 164 patiënten gedurende minstens drie jaar werden gevolgd, werd echter geen significant verschil in de gemiddelde oogdruk waargenomen na de initiële stabilisering.

#### Pediatrische patiënten

Patiënten met significante renale tubulaire onrijpheid dienen alleen dorzolamide te krijgen na zorgvuldige afweging van de risico-batenverhouding vanwege het mogelijke risico op metabole acidose.

Zie rubriek 5.1.

#### Benzalkoniumchloride

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.

Uit de beperkte beschikbare gegevens blijkt dat er geen verschil is in het profiel van ongewenste voorvallen bij kinderen in vergelijking met volwassenen. Over het algemeen vertonen de ogen van kinderen echter een sterkere reactie op een bepaalde prikkel dan het oog van een volwassene. Irritatie kan een effect hebben op de therapietrouw bij kinderen.

#### Gebruik van contactlenzen

Benzalkoniumchloride kan worden geabsorbeerd door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Contactlenzen moeten verwijderd worden vooraleer dit geneesmiddel te gebruiken en pas 15 minuten daarna weer ingebracht te worden.

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

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met dorzolamide/timolol.

In klinische studies is dorzolamide/timolol gebruikt samen met de volgende systemische geneesmiddelen zonder tekenen van nadelige interacties: ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen waaronder aspirine, en hormonen (bv. oestrogeen, insuline, thyroxine).

Er is evenwel een kans op additieve effecten resulterend in hypotensie en/of uitgesproken bradycardie als een oogoplossing met bètablokkers samen wordt toegediend met orale calciumantagonisten, geneesmiddelen die depletie van catecholamine veroorzaken, bètablokkers, antiaritmica (met inbegrip van amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine, narcotica en monoamineoxidase (MAO)-remmers.

Gepotentieerde systemische bètablokkade (bv. tragere hartslag, depressie) is gerapporteerd tijdens een gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Hoewel dorzolamide/timolol alleen weinig of geen effect heeft op de pupilgrootte, is af en toe midriase gerapporteerd bij gelijktijdig oftalmologisch gebruik van bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica verhogen.

Orale bèta-adrenerge blokkers kunnen de reboundhypertensie verergeren die kan optreden na stopzetting van clonidine.

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

##### Zwangerschap

TensocViatris mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

##### *Dorzolamide*

Er zijn geen adequate klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen. Bij konijnen veroorzaakte dorzolamide teratogene effecten in doseringen die toxisch waren voor de moederdieren (zie rubriek 5.3).

##### *Timolol*

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

In epidemiologische studies werden geen misvormingen waargenomen, maar wel een risico op intra-uteriene groeiretardatie als bètablokkers per os werden toegediend. Ook werden tekenen en symptomen van bètablokkade (bv. bradycardie, hypotensie, respiratoire distress en hypoglykemie) waargenomen bij de pasgeborene bij toediening van bètablokkers tot de bevalling. Als dit geneesmiddel wordt toegediend tot de bevalling, moet de pasgeborene zorgvuldig worden gevolgd tijdens de eerste levensdagen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of dorzolamide wordt uitgescheiden in humane melk. Bij zogende ratten die dorzolamide kregen, werd een geringere gewichtstoename bij de jongen waargenomen. Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. In therapeutische doseringen van timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen om klinische symptomen van bètablokkade bij de zuigeling te veroorzaken. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Als behandeling met TensocViatris noodzakelijk is dan wordt borstvoeding niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Mogelijke bijwerkingen zoals wazig zicht kunnen bij sommige patiënten een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en/of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In klinische studies komen de waargenomen bijwerkingen overeen met bijwerkingen die eerder met dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld.

In klinische studies werden 1035 patiënten behandeld met dorzolamide/timolol. Ongeveer 2,4% van de patiënten heeft de behandeling met dit geneesmiddel stopgezet wegens plaatselijke bijwerkingen op de ogen, ongeveer 1,2 % van de patiënten heeft de behandeling stopgezet wegens plaatselijke bijwerkingen die suggestief waren voor allergie of overgevoeligheid (zoals ontsteking van het ooglid en conjunctivitis).

Zoals andere topisch in de ogen toegediende geneesmiddelen wordt timolol in de systemische bloedsomloop geabsorbeerd. Dat kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals wordt gezien met systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening in de ogen is lager dan bij systemische toediening.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met dorzolamide/timolol of een van zijn bestanddelen in klinische studies of in de postmarketingbewaking:

[Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Formuleri ng</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet Bekend**</b>
<b>Immuun- Systeem- aandoeningen</b>	TensocVi atris				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, rash, anafylactische reactie	
	Timololmaleaa t oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseer de rash, anafylactische reactie	pruritus
<b>Voedings- en stofwisselings stoornissen</b>	Timololmaleaa t oogdruppels, oplossing					hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	Timololmaleaa t oogdruppels, oplossing			depre ssie*	insomnia*, nachtmerries*, geheugenverli es	hallucinatie

Samenvatting van de productkenmerken

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*		duizeligheid*, paresthesie*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*	duizeligheid*, syncope*	paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebrovasculair accident*, cerebrale ischemie	
<b>Oogaandoeningen</b>	TensocViatris	branden en prikken	conjunctivale injectie, wazig zicht, erosie van de cornea, tranen en jeuk aan het oog			het gevoel iets in het oog te hebben
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		ooglidontsteking*, ooglidirritatie*	iridocyclitis*	Irritatie waaronder roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), corneaoedeem*, oculaire hypotonie*, loslaten van de choroidea (na een	het gevoel iets in het oog te hebben

Samenvatting van de productkenmerken

					glaucoomoperatie)*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing		tekenen en symptomen van oogirritatie waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*	visusstoornissen waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)*	ptosis, diplopie, loslaten van de choroidea na een glaucoomoperatie* (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)	jeuk, tranen, roodheid, wazig zicht, corneaerosie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tinnitus*	
<b>Hartaandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			bradycardie*	pijn op de borst*, hartkloppingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok	atrioventriculaire blok, hartfalen
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing					Hartkloppingen, tachycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*	
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels,					Hypertensie

Samenvatting van de productkenmerken

	oplossing					
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumafdoeningen</b>	TensocViatrix		sinusitis		kortademigheid, respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme	
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing				epistaxis*	dyspneu
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			dyspneu*	bronchospasme (met name bij patiënten met een preexistente bronchospastische ziekte)*, respiratoir falen, hoest*	
<b>Maagdarmsysteemafdoeningen</b>	TensocViatrix	Dysgeusie				
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		nausea*		keelirritatie, droge mond*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusia, abdominale pijn, braken
<b>Huid- en onderhuidafdoeningen</b>	TensocViatrix				contactdermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse	
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing				rash*	

	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				alopecia*, psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis*	huiduitslag
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				systemische lupus erythematosus	myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	TensocViatrix			urolithiasis		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	seksuele disfunctie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		asthenie/vermoeidheid*			
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			asthenie/vermoeidheid*		

\*Deze bijwerkingen zijn ook gemeld tijdens postmarketinggebruik met TensocViatrix.

\*\*Additionele bijwerkingen zijn gezien met intraoculaire betablokkers en kunnen mogelijk ook optreden met TensocViatrix.

#### Laboratoriumbevindingen

Dorzolamide/timolol was niet geassocieerd met klinisch betekenisvolle elektrolytstoornissen in klinische studies.

#### 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:

Federaal agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd bij de mens door accidentele of vrijwillige inname van dorzolamide/timolol.

##### Symptomen

Er zijn gevallen gerapporteerd van onopzettelijke overdosering met timololmaleaat oogoplossing die hebben geresulteerd in systemische effecten die vergelijkbaar waren met diegene die worden gezien met systemische bèta-adrenerge blokkers, zoals duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid, bradycardie, bronchospasme en hartstilstand. De frequentste tekenen en symptomen die te verwachten zijn bij overdosering met dorzolamide, zijn elektrolytenstoornissen, ontwikkeling van een toestand van acidose en mogelijk effecten op het centrale zenuwstelsel.

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over humane overdosering door accidentele of vrijwillige inname van dorzolamidehydrochloride. Bij orale inname is slaperigheid gerapporteerd. Bij topische applicatie zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd: nausea, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormale dromen en dysfagie.

##### Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De serumelektrolyten (vooral kalium) en de bloed-pH moeten worden bewaakt. In studies is aangetoond dat timolol niet goed wordt uitgedialyseerd.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antiglaucoompreparaten en miotica, bètablokkers, Timolol, combinaties, ATC-code: S01E D51

##### Werkingsmechanisme

TensocViatris bestaat uit twee bestanddelen: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Elk van beide bestanddelen verlaagt een verhoogde intraoculaire druk door de secretie van humor aquaeus te verlagen, maar via een verschillend werkingsmechanisme.

Dorzolamidehydrochloride is een krachtige remmer van het humane koolzuuranhydrase II. Remming van het koolzuuranhydrase in de processus ciliares van het oog vermindert de secretie van humor aquaeus, waarschijnlijk door een tragere vorming van bicarbonaationen met daardoor een daling van het natrium- en vochttransport.

Timololmaleaat is een aselektieve bèta-adrenerge blokker. Het precieze werkingsmechanisme van timololmaleaat bij het verlagen van de intraoculaire druk is nog niet duidelijk aangetoond, hoewel gegevens van een fluoresceïnestudie en tonografiestudies erop wijzen dat de overheersende werking misschien de vorming van humor aquaeus vermindert. In sommige studies is evenwel ook een lichte toename van de uitstroom waargenomen. Het gecombineerde effect van die twee middelen resulteert in een additionele verlaging van de intraoculaire druk in vergelijking met elk bestanddeel alleen toegediend.

Na topische toediening verlaagt dit geneesmiddel de druk in de ogen ongeacht of er al dan niet tevens glaucoom is. Een verhoogde intraoculaire druk is een grote risicofactor bij de pathogenese van beschadiging van de oogzenuw en inkrimping van het gezichtsveld door glaucoom.

Dit geneesmiddel verlaagt de intraoculaire druk zonder de gebruikelijke bijwerkingen van miotica zoals nachtblindheid, accommodatiespasme en pupilconstrictie.

### Farmacodynamische effecten

#### *Klinische effecten:*

#### Volwassen patiënten

Er zijn klinische studies tot 15 maanden uitgevoerd om het IOD-verlagende effect van Dorzolamide/Timolol oogdruppels, oplossing 2x/d ('s morgens en 's avonds) te vergelijken met dat van individueel en concomitant toegediend 0,5% timolol en 2,0% dorzolamide bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie bij wie een concomitante behandeling in de studies geschikt werd geacht. De studie werd uitgevoerd bij onbehandelde patiënten en patiënten die onvoldoende onder controle waren met timolol in monotherapie. Voor inclusie in de studie werden de meeste patiënten behandeld met een topische bètablokker in monotherapie. Bij analyse van de gecombineerde studies was het IOD-verlagende effect van Dorzolamide/Timolol oogdruppels, oplossing 2x/d groter dan dat van 2% dorzolamide 3x/d of 0,5% timolol 2x/d in monotherapie. Het IOD-verlagende effect van Dorzolamide/Timolol oogdruppels, oplossing 2x/d was equivalent met het effect van gelijktijdige behandeling met dorzolamide 2x/d en timolol 2x/d. Het IOD-verlagende effect van Dorzolamide/Timolol oogdruppels, oplossing 2x/d werd aangetoond bij meting op verschillende tijdstippen overdag en dat effect bleef gehandhaafd bij langdurige toediening.

#### Pediatrische patiënten

Er werd een gecontroleerde studie van drie maanden uitgevoerd die vooral tot doel had de veiligheid aan te tonen van 2% dorzolamidehydrochloride oogoplossing bij kinderen jonger dan 6 jaar. In deze studie kregen 30 patiënten van minstens twee jaar en jonger dan zes jaar bij wie de IOD onvoldoende onder controle was met dorzolamide of timolol in monotherapie, Dorzolamide/Timolol oogdruppels, oplossing in een open fase. De doeltreffendheid werd bij die patiënten niet onderzocht. In die kleine groep patiënten werd toediening van TensocViatrix tweemaal per dag doorgaans goed verdragen. Negentien patiënten hebben de behandelingsperiode voltooid en 11 hebben de behandeling stopgezet wegens chirurgie, een verandering van medicatie of andere redenen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### *Dorzolamidehydrochloride:*

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers kan de werkzame stof bij topische toediening van dorzolamidehydrochloride zijn effect direct op het oog uitoefenen in aanzienlijk lagere doseringen en dus met minder systemische blootstelling. In klinische studies resulteerde dat in een daling van de IOD zonder de zuur-basestoornissen of elektrolytenstoornissen die kenmerkend zijn voor orale koolzuuranhydraseremmers.

Bij topische applicatie komt dorzolamide in de systemische circulatie. Om de kans op systemische koolzuuranhydraseremming na topische toediening te evalueren, werden de concentraties van de werkzame stof en de metaboliet in rode bloedcellen (RBC) en het plasma en de koolzuuranhydraseremming in RBC gemeten. Dorzolamide hoopt zich bij chronische toediening op in de RBC door selectieve binding aan CA-II, maar de

concentraties vrije werkzame stof in het plasma blijven uitermate laag. Het moedermolecuul vormt een enkele N-desethylmetaboliet, die CA-II minder sterk remt dan het moedermolecuul, maar die ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metaboliet hoopt zich ook op in RBC, waar hij zich vooral bindt aan CA-I. Dorzolamide bindt zich matig aan plasmaproteïnen (ongeveer 33%). Dorzolamide wordt vooral in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden; de metaboliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Na stopzetting van de toediening wordt dorzolamide op niet-lineaire wijze uit de RBC verwijderd, wat resulteert in een snelle initiële daling van de concentratie van de werkzame stof, gevolgd door een tragere eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer vier maanden.

Bij perorale toediening van dorzolamide om de maximale systemische blootstelling na te bootsen na langdurige topische oculaire toediening werd de evenwichtstoestand bereikt binnen 13 weken. In evenwichtstoestand was er vrijwel geen vrije werkzame stof of metaboliet in het plasma; CA-remming in RBC was minder dan wat allicht noodzakelijk is voor een farmacologisch effect op de nierfunctie of de ademhaling. Soortgelijke farmacokinetische resultaten werden behaald na chronische topische toediening van dorzolamidehydrochloride. Sommige oudere patiënten met nierinsufficiëntie (geraamde creatinineklaring 30-60 milliliter/min) hadden echter hogere concentraties van de metaboliet in de RBC, maar aan die bevinding konden geen betekenisvolle verschillen in koolzuuranhydraseremming en geen klinisch significante systemische bijwerkingen rechtstreeks worden toegeschreven.

#### *Timololmaleaat:*

In een studie van de plasmaconcentraties van de werkzame stof bij zes proefpersonen werd de systemische blootstelling aan timolol bepaald na topische toediening van timololmaleaat oogoplossing 0,5% tweemaal per dag. De gemiddelde piekplasmaconcentratie was 0,46 ng/milliliter na de ochtenddosering en 0,35 ng/ml na de avonddosering.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het oculaire en systemische veiligheidsprofiel van de individuele componenten is goed bekend.

#### Dorzolamide

Bij konijnen die doseringen van dorzolamide kregen die toxisch waren voor de moederdieren en metabole acidose veroorzaakten, werden misvormingen van de wervellichamen waargenomen.

#### Timolol

In dieronderzoek zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Bovendien werden geen bijwerkingen op de ogen gezien bij dieren die topisch werden behandeld met dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat oogoplossing of met concomitant toegediend dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. *In vitro*- en *in vivo* studies met elk van de componenten hebben geen mutageen potentieel uitgewezen. Daarom wordt geen significant risico voor de veiligheid bij de mens verwacht met therapeutische doseringen van TensocViatrix.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Hydroxyethylcellulose  
Natriumcitraat  
Natriumhydroxide  
Benzalkoniumchloride  
Water voor injectie

## **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 wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Wit, opaak oogdruppelflesje van polyethyleen van gemiddelde dichtheid met een verzegelde LDPE-druppelpipet en een HDPE-schroefdop met een verzegelde sluiting in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte: 1, 3, 6 of 9 flesjes van elk 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 VAN HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE389916

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/2011

Datum van laatste verlenging: 02/2019

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

Samenvatting van de productkenmerken

10/2024

Goedkeuringsdatum: 01/2025