

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels bevat timololmaleaat 6,84 mg (equivalent aan 5,0 mg timolol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels wordt gebruikt om de intra-oculaire druk te verlagen in volgende gevallen:

- overdruk in het oog
- chronisch open hoek glaucoom

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Oculair gebruik.

De gebruikelijke startdosis bedraagt tweemaal per dag één druppel timololoplossing 0,25 % in het (de) aangetaste oog (ogen). Bij een onvoldoende klinische reactie mag de dosering verhoogd worden tot tweemaal per dag één druppel timololoplossing 0,5 % in het (de) aangetaste oog (ogen).

Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels wordt in de conjunctivale zak ingedruppeld.

Indien nodig kan men naast Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels ook myotica, adrenaline of koolzuuranhydrase-inhibitoren (langs algemene weg) toedienen.

Aangezien het bij sommige patiënten enkele weken kan duren vóór de stabilisatie van de oogdrukverlaging door Timo-COMOD 0,5 % intreedt, gebeurt de evaluatie van de behandeling met Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels door een meting van de oogdruk na ongeveer 4 weken.

Indien de intra-oculaire druk zich op een bevredigend niveau handhaaft, kan de behandeling bij heel wat patiënten beperkt blijven tot één dagelijkse toediening.

Het gebruik van Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels wordt niet aanbevolen bij prematuren en pasgeborenen.

#### Vervanging van een vorige behandeling

Wanneer een patiënt van een andere oftalmische bètablokker op Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels overstapt, dan dient die eerste behandeling onderbroken te worden op het einde van een volledige behandelingsdag en moet de volgende dag gestart worden met de Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels-behandeling, zoals hierboven vermeld.

Wanneer de patiënt naar Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels overstapt van een individueel gebruikt anti-glaucoom product dat geen oftalmische bètablokker is, dan moet de eerste behandeling voortgezet worden met toevoeging van één druppel timololoplossing 0,25 % in elk aangetast oog, tweemaal per

dag. De volgende dag de voordien toegepaste behandeling met het anti-glaucoom product stopzetten en de behandeling met Timo-COMOD oogdruppels voortzetten, zoals hierboven vermeld.

#### Pediatrische patiënten

Omdat de hoeveelheid gegevens beperkt is, mag Timolol alleen worden aanbevolen voor gebruik bij primair congenitaal en primair juveniel glaucoom gedurende een overgangperiode terwijl er een beslissing wordt genomen omtrent de chirurgische aanpak en tijdens het wachten op verdere opties in geval van een mislukte ingreep.

#### *Dosering:*

De artsen moeten de risico's en voordelen uitvoerig evalueren bij het overwegen van een medische behandeling met Timolol bij pediatrische patiënten. Er dient een gedetailleerde pediatrische voorgeschiedenis te worden opgenomen en onderzoek te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van systemische afwijkingen te bepalen alvorens Timolol te gaan gebruiken.

Omdat de hoeveelheid klinische gegevens beperkt is, kan geen specifieke aanbeveling voor de dosering worden gegeven (zie ook rubriek 5.1).

Indien echter het voordeel zwaarder weegt dan het risico, wordt aangeraden om eenmaal daags de laagst beschikbare concentratie van het werkzame bestanddeel te gebruiken. Indien de intraoculaire druk niet voldoende kan worden beheerst, kan een voorzichtige titratie tot dagelijks maximaal twee druppels per aangedaan oog worden overwogen. Bij twee maal daagse toediening wordt de voorkeur gegeven aan een interval van 12 uur.

Verder moeten de patiënten, met name neonaten, in de praktijk zeer zorgvuldig worden gevolgd na de eerste dosis gedurende één of twee uur en tevens gecontroleerd op oculaire en systemische bijwerkingen totdat de ingreep zal worden uitgevoerd.

Met betrekking tot pediatrisch gebruik kan een concentratie van 0,1% van het werkzame bestanddeel al voldoende zijn.

#### *Wijze van toediening:*

Om het optreden van mogelijke bijwerkingen te beperken, dient er slechts één druppel per dosering te worden toegediend.

Door nasolacrimale occlusie of het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten wordt de systemische absorptie beperkt. Dit kan het optreden van systemische bijwerkingen reduceren en de lokale activiteit versterken.

Zie ook rubriek 4.4, 5.2.

#### *Duur van de behandeling:*

Voor een transiënte behandeling bij de pediatrische populatie.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Timo-COMOD0,5 % oogdruppels is tegenaangewezen bij patiënten:
  - die overgevoelig zijn voor de werkzame stof timolol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en/of voor andere bètablokkers
  - met reactieve luchtwegaandoeningen waaronder bronchiaal astma, een voorgeschiedenis van bronchiale astma, of een ernstige chronisch obstructieve longziekte.
  - met sinusbradycardie, met een sino-atriaal block, met het syndroom van de zieke sinusknop, met een tweede of derde graads atrioventriculair block die niet met een pacemaker behandeld werd, met een manifeste hartinsufficiëntie of met een cardiogene shock
  - met ernstige perifere circulatiestoornissen (ziekte van Raynaud) en perifere functiestoornissen
  - met angor van Prinzmetal
  - met niet behandeld feochromocytoom
  - met hypotensie
  - met corneadystrofie
  - met ernstige allergische rhinitis en hyperreactiviteit van de bronchi
- bij gelijktijdig gebruik van floctafenine (zie paragraaf 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)

- bij gelijktijdig gebruik van sultopride (zie paragraaf 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Timo-COMOD 0.5 % oogdruppels wordt afgeraden bij prematuren en pasgeborenen vanwege mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel.

Omwille van de veel hogere doses - gebaseerd op het lichaamsgewicht - bij pasgeborenen en kinderen, bestaat er een verhoogd risico op systemische bijwerkingen. Enkele gevallen van apneu werden trouwens opgemerkt bij pasgeborenen, die mogelijk te wijten zijn aan de immaturiteit van de patiënten. Daarom dringt een nauwkeurige diagnose zich op bij kinderen en de patiënten dienen aandachtig opgevolgd te worden om elk teken van systemische blokkage door de bètablokkers op te sporen.

De intra-oculaire druk en de cornea moeten regelmatig gecontroleerd worden, zoals reeds aanbevolen bij alle patiënten die tegen glaucoom behandeld worden.

Timolol maleaat oogdruppels werden niet bestudeerd bij patiënten met contactlenzen die niet van polymethacrylaat gemaakt zijn.

Timo-COMOD 0.5 % oogdruppels kan gezichtsvertroebeling veroorzaken zelfs na de toediening van normale doses en bij gepast gebruik. Dit kan de reactietijd bij het besturen van een voertuig of het gebruiken van een machine beïnvloeden.

Net zoals andere geneesmiddelen die op het oog aangebracht worden, wordt timololmaleaat systemisch opgenomen. Door de bèta-adrenerge component timololmaleaat kunnen dezelfde types cardiovasculaire, pulmonaire of andere bijwerkingen optreden zoals bij het gebruik van systemische bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen. De incidentie van systemische bijwerkingen is lager bij toediening in het oog dan bij systemische toediening. Om de systemische opname te beperken, zie paragraaf 4.2.

##### *Hartaandoeningen*

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (zoals hartvaatziekten, angina van Prinzmetal en hartfalen) of hypotensie moet een behandeling met bètablokkers steeds kritisch worden bekeken en moet een behandeling met andere actieve stoffen overwogen worden. Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening moet steeds opgelet worden voor tekenen van verergering van deze aandoening of voor andere bijwerkingen.

Door het negatieve effect op geleiding in het hart moeten bètablokkers met grote voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een eerstegraads block van de hartgeleiding.

Cardiale complicaties, waaronder in zeldzame gevallen het met een cardiale decompensatie geassocieerd overlijden, werden gerapporteerd na toediening van timolol maleaat.

De cardiale insufficiëntie moet adequaat gecontroleerd worden vooraleer een behandeling met Timo-COMOD 0.5 % oogdruppels te starten.

Bij een voorgeschiedenis van een ernstige hartziekte dient men het eventuele optreden van tekenen van hartinsufficiëntie nauwlettend in het oog te houden en de polsfrequentie te controleren.

Bètablokkers kunnen bepaalde symptomen van hyperthyroïdie, zoals bijvoorbeeld tachycardie, maskeren.

Men moet het geneesmiddel voorzichtig gebruiken bij patiënten die lijden aan metabole acidose en aan een lage arteriële bloeddruk.

##### *Bloedvataandoeningen*

Patiënten met een ernstige perifere circulatiestoornis (zoals ernstige vormen van de ziekte of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid behandeld worden.

Bètablokkers kunnen het risico op een hypertensieopstoot vergroten.

#### *Ademhalingsstelselaandoeningen*

Respiratoire reacties, waaronder het overlijden ten gevolge van een bronchospasme bij astmapatiënten, werden gerapporteerd na toediening van bèta-blockers in het oog.

Timo-COMOD 0.5 % oogdruppels moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met milde tot matige chronisch obstructieve longziekten (COPD) en enkel wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

#### *Hypoglycemie/diabetes*

Bètablokkers moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met spontane hypoglycemie of labiele diabetes, aangezien bètablokkers de symptomen van acute hypoglycemie kunnen maskeren. Diabetici moeten hun zelfcontrole van hun glycemie verstrengen bij het begin van de behandeling. De tekens en symptomen van hypoglycemie, vooral tachycardie, palpitaties en transpiratie, kunnen namelijk gemaskeerd worden.

#### *Oogaandoeningen*

Het gebruik van bètablokkers in het oog kan droogheid van de ogen veroorzaken. Patiënten met hoornvlies-aandoeningen moeten met voorzichtigheid behandeld worden.

#### *Andere bètablokkers*

Het effect op de oogdruk of de gekende systemische effecten van timololmaleaat kunnen worden versterkt wanneer het wordt gebruikt door patiënten die reeds met andere systemisch toegediende bètablokkers behandeld worden. Deze patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd. Het gelijktijdig gebruik van twee bèta-adrenerge blokkers voor lokaal gebruik wordt niet aangeraden (zie paragraaf 4.5).

#### *Anafylactische reacties*

Wanneer ze bètablokkers nemen, kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, reactiever reageren bij herhaald contact met dergelijke allergenen. Dergelijke patiënten kunnen ongevoelig zijn aan de normale adrenalinedoses om anafylactische reacties te behandelen.

Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels kunnen ook tachyfylaxis veroorzaken.

#### *Loslating van de cornea*

Loslating van de cornea na filtratiechirurgie werd gerapporteerd na therapie met timolol.

#### *Chirurgische anesthesie*

Bètablokkers voor oftalmologisch gebruik kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van onder andere adrenaline blokkeren. De anesthesist moet gewaarschuwd worden wanneer de patiënt timololmaleaat gebruikt.

Bij een gesloten hoekglaucoom beoogt de behandeling een onmiddellijke heropening van de hoek. Dit maakt de contractie van de pupil met behulp van een myoticum noodzakelijk. Timolol maleaat heeft geen of nauwelijks invloed op de pupil. Indien Timo-COMOD 0.5 % oogdruppels gebruikt wordt om de verhoogde intra-oculaire druk in de gesloten hoekglaucoom te verminderen, dan moet dit gebeuren in associatie met een myoticum, en nooit alleen.

Patiënten waarvan men vermoedt dat ze een thyreotoxicose ontwikkelen, moet men zorgvuldig in observatie houden om elk plots tekort aan bètablokkers te vermijden aangezien dit zou kunnen leiden tot een thyroïdcrisis. Ofschoon de concentratie van timolol in het plasma na het aanbrengen van Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels lager is dan na de systemische toediening van timolol, mag het product over het algemeen niet in combinatie met amiodarone, met calciumantagonisten (bepridil, verapamil, diltiazem) of met bètablokkers (zie rubriek 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) gebruikt worden.

Het gelijktijdig toedienen van inhibitoren van het monoamine-oxydase dient vermeden te worden.

#### Gebruik bij kinderen:

Timolol-oplossingen moeten over het algemeen zeer voorzichtig worden gebruikt bij jonge patiënten met glaucoom (zie ook rubriek 5.2).

Het is belangrijk om de ouders op de hoogte te brengen van de mogelijke bijwerkingen, zodat ze de behandeling met het geneesmiddel onmiddellijk kunnen stopzetten. Aanwijzingen zijn bijvoorbeeld hoesten en een piepende ademhaling.

Door de mogelijkheid van apnoe en Cheyne-Stokes-ademhaling, dient het geneesmiddel met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij neonaten, baby's en jonge kinderen. Een draagbare apnoemonitor kan ook handig zijn bij neonaten die Timolol krijgen.

#### Gebruik na openen:

Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels dienen gebruikt te worden in de 3 maanden die volgen op de eerste opening van het flesje.

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

Er is geen onderzoek naar specifieke interacties uitgevoerd met timololmaleaat.

### **1. *Andere oogdruppels***

Wanneer andere oogdruppels gelijktijdig worden gebruikt, dient men minstens 5 minuten te laten tussen de toedieningen en dient oogzalf als laatste aangebracht te worden.

Mydriase resulterend uit het gelijktijdig gebruik van bètablokkers met adrenaline (epinefrine) werd occasioneel gerapporteerd.

### **2. *Andere geneesmiddelen***

Er zijn mogelijk additieve effecten die resulteren in hypotensie en/of duidelijke bradycardie bij gelijktijdig gebruik van orale calciumantagonisten, bètablokkers, anti-aritmica (waaronder amiodarone), digitalis glycosiden, parasymphomimetica of guanethidine met bètablokkers voor oftalmologisch gebruik.

#### CYP2D6 inhibitoren (zoals quinidine, SSRI's)

Versterkte systemische effecten van bètablokkade (zoals verlaagd hartritme, depressie) zijn gerapporteerd tijdens gecombineerde behandeling van timololmaleaat met CYP2D6 inhibitoren (zoals quinidine, fluoxetine, paroxetine).

#### Contra-geïndiceerde associaties

##### **Floctafenine**

Bij shock of hypotensie door floctafenine, kunnen de bètablokkers de cardiovasculaire compensatiemechanismen verminderen.

##### **Sultopride**

Verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen, meer bepaald op torsades de pointe.

#### Afgeraden associaties

##### **Amiodarone**

De onderdrukkingen van compenserende sympathische mechanismen kan leiden tot stoornissen in de contractiliteit van het myocard, van het automatisme en de geleiding.

### **Calciumantagonisten**

Brady-arytmie (uitgesproken bradycardie, sinusarrest), stoornissen van de sino-atriale en atrio-ventriculaire geleiding en hartfalen (synergetisch effect).

De aard van het ongewenste cardiovasculaire effect lijkt af te hangen van het gebruikte type calciumantagonist. De derivaten van de dihydropyridines zoals nifedipine, kunnen hypotensie teweegbrengen, terwijl verapamil of diltiazem, gebruikt met een bètablokker, veeleer de neiging hebben storingen in de A-V-geleiding of een verminderde werking van het linkerventrikel te provoceren.

### **Orale bètablokkers**

Bij patiënten die reeds oraal een bètablokker krijgen en die ook Timo-COMOD 0.5 % oogdruppels toegediend krijgen, kan de vermindering van de intra-oculaire druk door timolol versterkt worden, alsook de gekende systemische effecten van de bètablokkage op het systeem. De reactie van de patiënten dient met zorg bestudeerd te worden.

### Associaties waarbij gebruiksvoorzorgen moeten genomen worden

#### **Geneesmiddelen die een verlaging geven van catecholamine (bijvoorbeeld reserpine)**

Een aandachtige observatie van de patiënt wordt ook aanbevolen wanneer een bètablokker gelijktijdig wordt toegediend aan patiënten die catecholamineverlagende geneesmiddelen toegediend krijgen zoals reserpine, omwille van een mogelijke additief effect en het optreden van een hypotensie en/of een ernstige bradycardie die tot duizeligheid, een syncope of een orthostatische hypotensie kan leiden.

#### **Digitalisglucosiden**

Het gelijktijdig gebruik van digitalisglucosiden en bètablokkers kan de atrioventriculaire geleiding vertragen.

#### **Anti-arytmica van klasse I**

De anti-arytmica van klasse I (zoals bijvoorbeeld disopyramide, quinidine, lidocaïne i.v.) en amiodarone kunnen de auriculaire geleiding potentialiseren en aldus aanleiding geven tot een negatief inotrop effect.

#### **Vluchtige gechloreerde anaesthetica**

Vermindering van de cardiovasculaire compensatiereacties door bètablokkers. (Bèta-adrenerge inhibitie kan opgeheven worden tijdens de ingreep door bèta-stimulantia). Over het algemeen de behandeling met een bètablokker niet stopzetten en steeds vermijden de behandeling te stoppen. De anesthesist informeren over de behandeling.

**Het potentialiseren van de systemische werking van de bètablokkers van de oftalmologische oplossing** en een stijging van de bloedspiegel van de bètablokkers in het plasma werden waargenomen wanneer bètablokker oftalmologische oogdruppels gecombineerd worden met kinidine. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de inhibitie van het metabolisme van de bètablokkers door kinidine (van timolol). Cimetidine kan ook zorgen voor een verhoging van de timololconcentratie in het plasma.

#### **Clonidine en andere centrale antihypertensiva (methyldopa, moxonidine)**

Het verdient aanbeveling de patiënt extra op te volgen. Om een hypertensieopstoot te vermijden, de geneesmiddelen niet plots stopzetten.

#### **Insuline, hypoglycemiërende sulfamiden**

Alle bètablokkers kunnen bepaalde symptomen van hypoglycemie maskeren: palpaties en tachycardie. Het merendeel van de niet cardioselectieve bètablokkers verhoogt de incidentie en ernst van hypoglycemie. De patiënt verwittigen en vooral in het begin van de behandeling, de zelfcontrole van het bloed vergroten.

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

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende data beschikbaar over het gebruik van timololmaleaat bij zwangere vrouwen. Timololmaleaat zou niet gebruikt mogen worden bij zwangere vrouwen tenzij dit duidelijk nodig is. Om de systemische opname te beperken, zie paragraaf 4.2.

Epidemiologische studies hebben geen foetale misvormingen vastgesteld, maar geven een risico aan op intra-uteriene groeiachterstand wanneer bètablokkers oraal worden ingenomen. Daarnaast werden symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) waargenomen in de pasgeborene bij gebruik door de moeder van betablokkers tot aan de bevalling. Wanneer Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels gebruikt worden tot aan de bevalling moet de pasgeborenen zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de eerste levensdagen.

In de klinische situatie werd tot op de dag van vandaag geen enkel teratogeen effect gemeld en uit experimentele data blijkt eveneens geen teratogeen effect. Bètablokkers verminderen de perfusie van de placenta en dit kan leiden tot overlijden van de foetus of premature bevalling.

Door de vermindering van de cardiovasculaire compensatiereacties, kan hartfalen optreden waardoor hospitalisatie op intensieve verzorging noodzakelijk wordt en waarbij men opvuloplossingen (risico op OAP) moet vermijden.

### Borstvoeding

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen van timololmaleaat in oogdruppels is het onwaarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden aanwezig zijn in de moedermelk om klinische symptomen van bètablokkade te veroorzaken in het kind. Om de systemische absorptie te beperken, zie paragraaf 4.2.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd over het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid.

Na de indruppelings met Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels kan het zicht mogelijk verstoord worden waardoor de vaardigheden bij het besturen van een gemotoriseerd voertuig of het gebruik van machines verminderen.

Opmerking: bepaalde visuele stoornissen kunnen soms optreden, meer bepaald refractieveranderingen, diplopie, ptose, frequente ogenblikken van verzwakt en onscherp zicht en soms kunnen draainissen of vermoeidheid optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige geneesmiddelen kan timololmaleaat opgenomen worden in de systemische circulatie. Dit kan gelijkaardige bijwerkingen veroorzaken als bij systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oogheelkundige administratie is lager dan bij systemische administratie. De vermelde bijwerkingen zijn onder andere reacties die eveneens geobserveerd worden binnen de klasse van de oogheelkundige beta-blokkers.

### Immuunsysteemaandoeningen:

Systemische Lupus erythematoses - Systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en generaliseerde uitslag, pruritus, anafylactische reactie.

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Hypoglykemie.

### Psychische stoornissen:

Slapeloosheid, depressie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen:

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

Oogaandoeningen:

Tekenen en symptomen van oogirritatie (bv. branderigheid, steken, jeuk, traanvorming, rode ogen), blefaritis, keratitis, wazig zien en loslating van choroidea na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, droge ogen, ptosis veroorzaakte erosie van het hoornvlies, diplopie. 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.

Hartaandoeningen:

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

Bloedvataandoeningen:

Hypotensie, raynaudfenomeen, koude handen en voeten.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Bronchospasme (voornamelijk bij patiënten met een vooraf bestaande bronchospastische aandoening), dyspneu, hoest.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Dysgeusie, misselijkheid, dyspepsie, diarree, droge mond, buikpijn, braken.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Alopecia, psoriasiforme uitslag of verergering van psoriasis, huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

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 nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://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

### Symptomen van intoxicatie:

De lokale behandeling van het oog met bètablokkers kan ernstige systemische bijwerkingen veroorzaken bij gevoelige patiënten. De actieve substantie komt in de bloedbanen terecht na absorptie door de conjunctiva en de neusslijmvliesmembranen en het lacrimaal kanaal.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over dit preparaat. De meest frequent waargenomen symptomen bij overdosering met bètablokkers zijn: symptomatische bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acute hartinsufficiëntie..

### Intoxicatiebehandeling:

Bovenop de algemene maatregelen dienen de vitale functies gecontroleerd te worden en eventueel ondersteund te worden op de afdeling intensieve verzorging. De volgende therapeutische maatregelen dienen in overweging te worden genomen:

- 1) Toediening van actieve kool: bij ingestie. Onderzoeken hebben aangetoond dat timolol niet door hemodialyse uit het lichaam verwijderd kan worden.
- 2) Symptomatische bradycardie: atropinesulfaat intraveneus toedienen à rato van 0,25 tot 2 mg om een vagale blokkage in te leiden. Indien de bradycardie aanhoudt, dient voorzichtig isoproterenol chloorhydraat intraveneus toegediend te worden. Bij weerbarstige gevallen kan men het gebruik van een transveneuze cardiale pacemaker in overweging nemen.
- 3) A-V-blok (tweede en derde graad): isoproterenol chloorhydraat toedienen of een transveneuze cardiale pacemaker gebruiken.
- 4) Hypotensie: een sympathicomimetische vasopressor toedienen, zoals dopamine, dobutamine of noradrenaline. Bij weerbarstige gevallen is de toediening van glucagonhydrochlooraat nuttig gebleken.
- 5) Acute cardiale decompensatie: de gewone behandeling op basis van digitalis, diuretica en zuurstof dient onmiddellijk gestart te worden. Bij weerbarstige gevallen wordt een intraveneuze toediening van aminofylline aanbevolen. Indien nodig kan deze toediening gevolgd worden door een reeds nuttig gebleken toediening van glucagonhydrochlooraat.
- 6) Bronchospasme: isoprenaline chloorhydraat gebruiken. Ook de toediening van aminofylline kan in overweging worden genomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ANTIGLAUCCOM EN MIOTISCHE MIDDEL, ATC code: S01ED01

#### Farmacologische eigenschappen

Timolol maleaat is een stof die de  $\beta$ -adrenergische receptoren blokkeert. In een oftalmische oplossing verlaagt timolol maleaat de verhoogde of normale intra-oculaire druk, al dan niet gepaard gaande met glaucoom.

Timolol maleaat is een niet-selectieve  $\beta$ -blokker zonder significante intrinsieke sympathicomimetische en rechtstreekse myocarddeprimerende werking, noch lokale anesthetische eigenschappen (membraanstabilerend effect).

De werking van timolol maleaat treedt snel in: ongeveer 20 minuten na de indruppeling in het oog. De maximale reductie van de intra-oculaire druk wordt bereikt in 1 à 2 uur, en blijft significant gehandhaafd gedurende ongeveer 24 uur, wat een controle van de intra-oculaire oogdruk gedurende de slaap mogelijk maakt. De exacte werking van timolol maleaat bij de reductie van de intra-oculaire oogdruk is niet duidelijk vastgesteld. Volgens sommige bronnen bleek timolol maleaat gewoonlijk efficiënt te zijn bij een groter aantal patiënten en veroorzaakte het minder talrijke en minder ernstige bijwerkingen dan pilocarpine of adrenaline.

### 1.3.1 SPC, Labelling and Package leaflet

---

In tegenstelling tot de myotica vermindert timolol de intra-oculaire druk en heeft het weinig of geen invloed op de pupillaire diameter en de lichtaccommodatie. Daarom zijn wijzigingen van de gezichtsscherpte door een toegenomen accommodatie weinig frequent. Er wordt geen troebel of verzwakt zicht, noch nachtblindheid vastgesteld, wat bij myotica wel het geval is.

Bovendien wordt met timolol maleaat vermeden dat cataractpatiënten niet meer kunnen zien rond de lensopaciteiten, zoals gebeurt wanneer de pupil samengetrokken wordt door een myoticum. Wanneer de myotica vervangen worden door timolol maleaat, kan een refractiemeting noodzakelijk zijn wanneer de myoticumeffecten uitgewerkt zijn.

Zoals bij andere anti-glaucoom producten zou een verminderde reactie op timolol maleaat kunnen voorkomen na een verlengde behandeling. Nochtans werd er bij een langetermijnonderzoek, gedurende dewelke 164 patiënten ten minste 3 jaar lang werden gevolgd, geen enkel significant verschil in de gemiddelde intra-oculaire druk gerapporteerd na een initiële stabilisering. Dit toont aan dat de vermindering van de intra-oculaire druk door timolol maleaat zich goed handhaaft.

#### Pediatrische patiënten:

Er is slechts een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van Timolol (0,25%, 0,5% tweemaal daags één druppel) bij de pediatrische populatie gedurende een behandelperiode tot 12 weken. Er is één klein, dubbelblind, gerandomiseerd en gepubliceerd klinisch onderzoek uitgevoerd bij 105 kinderen (n=71 met Timolol) in de leeftijd van 12 dagen tot 5 jaar en dit onderzoek heeft tot zekere mate aangetoond dat Timolol bij de indicatie van *primair congenitaal en primair juveniel glaucoom* doeltreffend is bij een kortdurende behandeling.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Pediatrische populatie:

Zoals reeds is bevestigd in gegevens van volwassenen, passeert 80% van elke druppel het nasolacrimale systeem waar het snel kan worden geabsorbeerd in de systemische circulatie via de nasale mucosa, conjunctiva, nasolacrimale kanaal, orofarynx en darmkanaal of de huid door contact met tranen.

Doordat het bloedvolume bij kinderen kleiner is dan bij volwassenen, dient een hogere concentratie in ogenschouw te worden genomen. Daarnaast hebben neonaten immature metabolische enzymwegen en dit kan resulteren in een toename van de eliminatiehalfwaardetijd en het mogelijk optreden van bijwerkingen.

Beperkte gegevens tonen aan dat plasmaconcentraties van timolol bij kinderen na toediening van 0,25% veel hoger waren dan de concentraties bij volwassenen na toediening van 0,5%, met name bij baby's. Een toename van het risico van bijwerkingen, zoals bronchospasme en bradycardie, wordt vermoed.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat, dinatriumfosfaat dodecahydraat, water voor injectie.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels mogen niet gebruikt worden na de vervaldatum (gedrukt op de verpakking).

### 1.3.1 SPC, Labelling and Package leaflet

---

Bij adequate bewaring dienen Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels gebruikt te worden binnen de 3 maanden die volgen op de eerste opening.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Timo-COMOD 0,5 % oogdruppels bewaren beneden 25 °C.

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

Flacon COMOD bevat 10 ml oftalmologische oplossing.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

URSAPHARM Benelux B.V.,  
Steenovenweg 5, 5708 HN Helmond, Nederland  
Tel: +31-492-472 473  
Fax: +31-492-472 673  
E-mail: info@ursapharm.be

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

BE208607

### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING / HERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24.01.2000  
Datum van laatste verlenging: 24.01.2005

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

03/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024