

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TIMOLOL FALCON 0,25% Oogdruppels, oplossing

TIMOLOL FALCON 0,5% Oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TIMOLOL FALCON 0,25%: 1 ml oplossing bevat 2,5 mg timolol (als maleaat).

TIMOLOL FALCON 0,5%: 1 ml oplossing bevat 5 mg timolol (als maleaat).

Hulpstoffen met bekend effect: dit middel bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride in elke ml. TIMOLOL FALCON 0,25% en TIMOLOL FALCON 0,5% bevatten respectievelijk 12,7 mg en 11,8 mg fosfaten per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TIMOLOL FALCON 0,25% en 0,5% oogdruppels is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van open-hoekglaucoom, afakisch glaucoom, bepaalde patiënten met secundair glaucoom en andere patiënten met een verhoogde intraoculaire druk, bij wie een voldoende risico bestaat om een verlaging van hun intraoculaire druk noodzakelijk te maken. TIMOLOL FALCON oogdruppels kan alleen of in combinatie met andere glaucoomgeneesmiddelen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tweemaal per dag 1 druppel in het aangedane oog (de aangedane ogen) aanbrengen.

Ouderen

Er zijn momenteel geen klinische gegevens die aangeven dat de dosering dient gewijzigd te worden bij oudere patiënten.

Lever- en nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van TIMOLOL FALCON bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

De maximale posologie dient gerespecteerd te worden. Bij te veel en te frequent doseren, bestaat de kans dat er te veel geneesmiddel in de systemische circulatie terecht komt met een verhoogd risico op algemene bijwerkingen.

Werd een dosis overgeslagen, dan dient zij zo snel mogelijk ingedruppeld te worden, tenzij het ogenblik van de volgende toediening nabij is.

Indien de intraoculaire druk stabiel blijft op een aanvaardbare waarde, kunnen veel patiënten met één dosis per dag worden behandeld.

Indien een verder doorgedreven controle van de intraoculaire druk is vereist, is een combinatietherapie te overwegen; miotica en oraal toegediende carbo-anhydrase inhibitoren komen hiervoor in aanmerking.

Gelijktijdige lokale toepassing van twee bètablokkers is niet aangewezen (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Als meer dan één oogheelkundig geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minstens 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

Bij nasolacrimale occlusie of sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten vermindert de systemische absorptie. Dat kan resulteren in een vermindering van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale activiteit.

Om besmetting van de druppelteller en de oplossing te voorkomen, moet men er op letten om de oogleden, de omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan te raken met de druppelteller. Houd het flesje goed gesloten wanneer het niet in gebruik is.

Pediatrische patiënten

Gezien de beperkte gegevens kan timolol alleen worden aanbevolen voor gebruik bij een primair congenitaal en primair juveniel glaucoom tijdens een overgangsperiode waarin een beslissing wordt genomen over een chirurgische ingreep, en als een operatie mislukt is, in afwachting van verdere opties.

- Dosering

Artsen moeten de risico's en de voordelen goed evalueren als een medische behandeling met timolol wordt overwogen bij pediatrische patiënten. Voor het gebruik van timolol moet een gedetailleerde pediatrische anamnese worden afgenomen en moet een onderzoek worden uitgevoerd om systemische afwijkingen op te sporen.

Er kan geen specifieke aanbeveling voor de dosering worden gegeven omdat er maar beperkte klinische gegevens zijn (zie ook rubriek 5.1 “Farmacodynamische eigenschappen”).

Echter, als de voordelen opwegen tegen het risico, wordt aanbevolen om eenmaal per dag de laagst beschikbare concentratie van de werkzame stof te gebruiken. Als de intraoculaire druk niet voldoende onder controle kan worden gebracht, moet worden overwogen om de dosering voorzichtig te verhogen tot een maximum van twee druppels per dag per aangedaan oog. Bij applicatie tweemaal per dag moet een interval van 12 uur worden verkozen.

Bovendien moeten de patiënten, en vooral de pasgeborenen, na de eerste dosis gedurende één tot twee uur in de praktijkruimte goed worden geobserveerd en moeten zij nauwlettend worden gevolgd op oculaire en systemische bijwerkingen totdat een operatie wordt uitgevoerd.

Voor pediatrisch gebruik kan een concentratie van 0,1% werkzame stof al voldoende zijn.

- Wijze van toediening

Om mogelijke bijwerkingen te beperken, mag slechts één druppel per keer worden geïnstilleerd.

Systemische absorptie van topisch toegediende bètablokkers kan worden verminderd door nasolacrimale occlusie en door de ogen gedurende 2 minuten gesloten te houden na instillatie van de druppels.

Zie ook rubrieken 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”.

- Duur van de behandeling

Voor een tijdelijke behandeling bij pediatrische patiënten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

TIMOLOL FALCON oogdruppels is niet aangewezen voor patiënten met reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van bronchiaal astma of een geschiedenis van bronchiaal astma, ernstig chronische obstructief longlijden; sinus-bradycardie; zieke-sinus-syndroom, sinoatriaal blok, tweede of derdegraads-atrioventriculair blok niet behandeld met een pacemaker, bekend hartfalen, en cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor gebruik in het oog. Niet injecteren of inslikken.

Verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit, voordat u het geneesmiddel gebruikt.

Zoals andere topisch in de ogen aangebrachte middelen wordt timolol systemisch geabsorbeerd. Gezien zijn bèta-adrenerge blokkerende component, timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische toediening van bètablokkers. Volgend op de toediening van timolol oogdruppels zijn bijvoorbeeld ernstige ademhalingsstoornissen en hartstoornissen gemeld, inclusief overlijden ten gevolge van bronchospasmen bij patiënten met astma, en in zeldzame gevallen overlijden als gevolg van hartinsufficiëntie. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening in de ogen is lager dan na systemische toediening. Om de systemische absorptie te verminderen, zie 4.2. ("Dosering en wijze van toediening")

Volgende maatregelen zijn, na toediening van de oogdruppels, nuttig om systemische resorptie te verminderen:

- Het ooglid gedurende 2 minuten gesloten houden.
- Het traankanaal met de vinger toedrukken gedurende 2 minuten.

Hartaandoeningen:

Bij patiënten met hart- en vaataandoeningen (bv. coronair hartlijden, 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- of vaataandoening moeten worden gevolgd op tekenen van verslechtering van die aandoeningen en op bijwerkingen.

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

Hartinsufficiëntie moet adequaat gecontroleerd worden vooraleer een behandeling met TIMOLOL FALCON 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 hartslag te controleren.

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 het syndroom van Raynaud).

Wegens de mogelijke effecten van bètablokkers op bloeddruk en hartslag moeten deze middelen met grote voorzichtigheid bij patiënten met cerebrovasculaire insufficiëntie worden toegepast. Indien er na de aanvang van de therapie met TIMOLOL FALCON oogdruppels tekenen of symptomen zijn die op een verminderde bloedtoevoer naar de hersenen wijzen, moet een andere therapie worden overwogen.

Ademhalingsstelselaandoeningen:

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

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

Hypoglykemie/diabetes:

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontane hypoglykemie kunnen ontwikkelen, of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren, in het bijzonder tachycardie, hartkloppingen en zweten. Diabetes patiënten moeten de raad krijgen om hun glykemie zorgvuldig te controleren.

Aandoeningen van de cornea:

Bètablokkers voor de ogen kunnen droge ogen veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met een aandoening van de cornea.

TIMOLOL FALCON 0,25% en TIMOLOL FALCON 0,5% bevatten respectievelijk 12,7 mg en 11,8 mg fosfaten per ml. Als uw patiënt een ernstige beschadiging heeft aan het hoornvlies kunnen fosfaten in zeer zeldzame gevallen troebele vlekken op het hoornvlies veroorzaken door ophoping van calcium tijdens de behandeling.

Andere bètablokkers:

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden gepotentieerd als timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons van die patiënten moet van dichtbij worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Chirurgische anesthesie:

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

Alvorens een algemene anesthesie toe te passen, kan een geleidelijke afbouw van de behandeling met bètablokkers aangewezen zijn, omdat de bètablokkade de capaciteit van het hart om bèta-adrenerge, sympatische reflexstimuli te beantwoorden, vermindert.

Spierzwakte:

Van bèta-adrenerge blokkers is gemeld dat ze spierzwakte samenhangend met bepaalde myasthenische symptomen (b.v. diplopie, ptosis en algehele zwakte) kunnen versterken. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij timolol oogdruppels spierzwakte, bij sommige patiënten met myasthenia gravis of myasthenische symptomen, versterkt.

Loslating van de choroidea:

Loslating van de choroidea werd gerapporteerd bij toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen (bv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Anafylactische reacties:

Tijdens inname van bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reactie op allerlei allergenen sterker reageren op een herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en reageren ze mogelijk niet op de gebruikelijke dosis van adrenaline die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen.

Hyperthyroïdie:

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyroïdie maskeren.

Contactlenzen:

Dit middel bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride in elke ml. Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Patiënten moeten contactlenzen uit doen voordat ze dit middel gebruiken en deze pas 15 minuten daarna weer indoen. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als de patiënt droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies.

Bij patiënten met nauwe-hoekglaucoom is de eerste bedoeling van de behandeling de hoek weer te openen. Hiervoor moet de pupil met een mioticum worden vernauwd. TIMOLOL FALCON oogdruppels heeft weinig of geen effect op de pupil. Wanneer TIMOLOL FALCON oogdruppels wordt gebruikt voor het verminderen van verhoogde intraoculaire druk bij nauwe-hoekglaucoom moet het gecombineerd worden met een mioticum en mag het niet alleen worden gebruikt.

Net als bij andere geneesmiddelen tegen glaucoom is met timolol oogdruppels bij sommige patiënten na langdurige behandeling een verminderde reactie genoteerd. Nochtans werd tijdens één langdurig onderzoek, waarbij 96 patiënten gedurende ten minste 3 jaar werden gevolgd, na de aanvankelijke stabilisatie geen significant verschil in de gemiddelde intraoculaire druk vastgesteld.

Pediatrische patiënten:

Doorgaans is voorzichtigheid geboden bij gebruik van timolol-oplossingen bij jonge patiënten met glaucoom (zie ook rubriek 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”).

Het is belangrijk de ouders in te lichten over mogelijke bijwerkingen, zodat zij de behandeling onmiddellijk kunnen onderbreken. Tekenen waar ze op moeten letten zijn bijvoorbeeld hoesten en piepende ademhaling.

Gezien de mogelijkheid van apneu en Cheyne-Stokesademhaling is uiterste voorzichtigheid geboden bij gebruik van het geneesmiddel bij pasgeborenen, zuigelingen en jongere kinderen. Bij pasgeborenen die timolol toegediend krijgen, kan een draagbare apneumonitor ook nuttig zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De interacties, die gekend zijn voor orale bètablokkers, kunnen ook voorkomen bij gebruik van TIMOLOL FALCON oogdruppels.

Af en toe werd mydriase gerapporteerd als gevolg van concomitant gebruik van bètablokkers voor de ogen en adrenaline (epinefrine).

TIMOLOL FALCON oogdruppels, alleen gebruikt, heeft weinig of geen invloed op de grootte van de pupil, maar toch zijn als een gevolg van een gecombineerde therapie met timolol oogdruppels en adrenaline enkele gevallen van mydriasis gemeld. Het optreden van een mydriasis na een therapie waarbij gelijktijdig timolol oogdruppels en adrenaline worden gebruikt, is niet uit te sluiten.

Er is een kans op additieve effecten die resulteren in hypotensie en/of uitgesproken bradycardie als een oplossing van een bètablokker voor het oog samen wordt toegediend met orale calciumantagonisten, bètablokkers, antiaritmica (met inbegrip van amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica of guanethidine.

Nauwgezette controle van de patiënt is noodzakelijk indien bètablokkers worden toegediend aan patiënten onder behandeling van catecholaminedepletie veroorzakende geneesmiddelen, zoals reserpine, omwille van de mogelijke additieve effecten en het ontstaan van hypotensie en/of uitgesproken bradycardie, wat duizeligheid, syncope of orthostatische hypotensie kan veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij gecombineerd gebruik van bètablokkers, zoals TIMOLOL FALCON oogdruppels samen met orale of intraveneuze calciumantagonisten, omwille van mogelijke atrioventriculaire geleidingsstoornissen, insufficiëntie van het linker-hartventrikel en hypotensie. De aard van het ongewenste cardiovasculaire effect lijkt af te hangen van het gebruikte type calciumantagonist. De derivaten van dihydropyridine, zoals nifedipine, kunnen hypotensie teweegbrengen, terwijl verapamil of diltiazem, samen gebruikt met een bètablokker, eerder storingen in de atrioventriculaire geleiding of een verminderde werking van het linkerventrikel provoceren. Orale calciumantagonisten kunnen gecombineerd worden met bètablokkers wanneer de hartfunctie normaal is. Gecombineerd gebruik bij patiënten met een verminderde hartfunctie moet worden vermeden.

Het gelijktijdige gebruik van bètablokkers en digitalis met diltiazem of verapamil kan een additief effect hebben doordat de atrioventriculaire geleidingstijd wordt verlengd.

Gepotentieerde systemische bètablokkade (bv. tragere hartslag, depressie) is gerapporteerd tijdens een combinatietherapie van CYP2D6-inhibitoren (bv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Patiënten die reeds oraal een bètablokker gebruiken en die ook TIMOLOL FALCON oogdruppels toegediend krijgen, dienen geobserveerd te worden, gezien het mogelijke additieve effect op de intraoculaire druk en op de gekende systemische effecten van bètablokkade. Tot de gekende systemische effecten van bètablokkade behoren bradycardie, hypotensie, bronchospasme en hartinsufficiëntie bij gevoelige patiënten (zie ook rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Orale bètablokkers kunnen het rebound effect van hypertensie versterken, dat zich kan voordoen bij stopzetting van de toediening van clonidine. Wanneer de twee stoffen samen worden gebruikt, dan moet de inname van de bètablokker stopgezet worden enkele dagen voor de progressieve stopzetting van de behandeling met clonidine. Wanneer de behandeling met de bètablokker deze met clonidine vervangt, moet men hiermee starten enkele dagen na de stopzetting van de behandeling met clonidine.

Oogheelkundige bètablokkers kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van o.a. adrenaline blokkeren (zie rubriek 4.4).

Bij diabetici kan gelijktijdige toediening van timolol oogdruppels met insuline of orale antidiabetica een verhoging van de hypoglykemische effecten teweegbrengen en kan het de symptomen van acute hypoglykemie maskeren. Een bijkomende controle van het suikergehalte in het bloed is noodzakelijk bij deze patiënten.

Gelijktijdig gebruik, systemisch of topisch, met steroïden, vereist een regelmatige controle van de intraoculaire druk.

In geval van gelijktijdig toedienen met psychotrope adrenergica is voorzichtigheid geboden.

Bètablokkers kunnen de respons verminderen op het gebruik van adrenaline voor de behandeling van anafylactische reacties. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een anamnese van atopie of anafylaxis.

Indien er meerdere oogpreparaten dienen te worden gebruikt, moet men tussen twee toedieningen minstens 5 minuten wachten. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. 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, ademhalingsmoeilijkheden en hypoglykemie) waargenomen bij de

pasgeborene wanneer bètablokkers toegediend zijn tot de bevalling. Dieronderzoeken hebben geen teratogeniteit uitgewezen (zie rubriek 5.3). Timolol mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als TIMOLOL FALCON wordt toegediend tot de bevalling, moet de pasgeborene zorgvuldig worden gevolgd tijdens de eerste levensdagen. Om de systemische absorptie te verminderen, zie 4.2 (“Dosering en wijze van toediening”).

Beta-blokkers doen de placentaire doorbloeding afnemen, wat kan resulteren in intra-uteriene vruchtdood, partus immaturus en prematurus. Ook kunnen bijwerkingen (hypoglykemie en bradycardie) bij foetus en neonatus optreden. De kans op cardiale en pulmonale complicaties bij de neonatus in de post-natale periode is verhoogd.

Borstvoeding

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met TIMOLOL FALCON moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. 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 de systemische absorptie te verminderen, zie 4.2 (“Dosering en wijze van toediening”).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van TIMOLOL FALCON op de vruchtbaarheid bij de mens. Voortplantings- en vruchtbaarheidsonderzoeken naar timolol bij ratten hebben geen ongewenste effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid uitgewezen (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen studies uitgevoerd die het effect van dit geneesmiddel aantonen op rijvaardigheid. TIMOLOL FALCON heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Er dient rekening gehouden te worden dat tijdelijke visuele stoornissen kunnen optreden met inbegrip hallucinaties, refractieve wijzigingen, diplopie, ptosis, frequente episoden van mild tot wazig zicht van voorbijgaande aard en tijdelijke episoden van duizeligheid of vermoeidheid. Patiënten moeten geadviseerd worden om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen indien dergelijke symptomen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek waren de vaakst voorkomende bijwerkingen oculaire hyperemie en oogirritatie, die voorkwamen bij respectievelijk 5% en 2% van de patiënten.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen met timolol oogdruppels zijn lokale oculaire reacties. Zoals andere topisch in de ogen toegediende geneesmiddelen wordt timolol in de systemische bloedsomloop geabsorbeerd. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken als systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening in de ogen is lager dan bij systemische toediening. De opgesomde bijwerkingen omvatten reacties die worden gezien met de klasse van bètablokkers voor de ogen.

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: 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 $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen zijn verkregen via klinische studies en postmarketingrapporten.

Systeem/Orgaanklasse	MedDRA Voorkeursterm
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> gegeneraliseerde lupus erythematosus, angio-oedeem, overgevoeligheid.
Psychische stoornissen	<i>Zelden:</i> depressie. <i>Niet bekend:</i> hallucinaties, insomnia, amnesie, nachtmerries.
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Soms:</i> hoofdpijn. <i>Zelden:</i> cerebrale ischemie, duizeligheid, migraine, sinus hoofdpijn. <i>Niet bekend:</i> myasthenia gravis, paresthesie, syncope, cerebrovasculair accident.
Oogaandoeningen	<i>Vaak:</i> gezichtsvermogen wazig, oogpijn, oogirritatie (bv. branderig gevoel, prikkelend gevoel, jeuken, tranen, roodheid), oculaire hyperemie, ongemak in het oog. <i>Soms:</i> cornea-erosie, keratitis punctata, keratitis, iritis, conjunctivitis, blefaritis, hoornvlieskleuring, scherpzien gereduceerd, fotofobie, droog oog, traanproductie verhoogd, oogafscheiding, oog pruritus, schilferige ooglidrand, abnormaal gevoel in oog, vreemd lichaamsgevoel in ogen, voorste oogkamer cel, voorste oogkamer roodheid, voorste oogkamer ontsteking, ooglid-oedeem, conjunctiva hyperemie. <i>Zelden:</i> uveïtis, cornea-aandoening, conjunctivitis allergisch, diplopie, asthenopie, eczeem van oogleden, erytheem van het ooglid, ooglid-aandoening, oogledenjeuk, conjunctivaal oedeem, corneapigmentatie, groei van de wimpers. <i>Niet bekend:</i> ooglidptose, gezichtsvermogen afgenomen, refractie-aandoening, choroidloslating (na filtratiechirurgie).
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i> bradycardie, hartfrequentie verlaagd. <i>Zelden:</i> myocardinfarct. <i>Niet bekend:</i> aritmie, atrioventriculair blok (compleet, lagere graad of verergering), congestief hartfalen (verergering), hartfalen, hartkloppingen, hartstilstand.
Bloedvataandoeningen	<i>Soms:</i> hypotensie. <i>Zelden:</i> bloeddruk verhoogd, bloeddruk verlaagd, bloeddruk systolisch verlaagd, perifere koude, perifere oedeem. <i>Niet bekend:</i> fenomeen van Raynaud.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i> astma, bronchitis, dyspnoea. <i>Zelden:</i> inspanningsastma, chronisch obstructief longlijden, bronchospasme (overwegend bij patiënten met een vooraf bestaande bronchospastische aandoening), hoesten, piepen, neusverstopping, bovenste luchtweginfectie. <i>Niet bekend:</i> respiratoir falen.

Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Soms:</i> dysgeusie. <i>Zelden:</i> dyspepsie, abdominaal ongemak, droge mond. <i>Niet bekend:</i> nausea, diarree, braken.
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zelden:</i> zwelling aangezicht, erytheem, hyperhidrose. <i>Niet bekend:</i> alopecia, rash, urticaria, psoriasis.
Skeletspierstelsel en bindweefselstoornissen	<i>Niet bekend:</i> artropathie.
Voortplantingsstelsel en borststoornissen	<i>Niet bekend:</i> seksuele disfunctie (zoals impotentie).
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Niet bekend:</i> hypoglykemie (het maskeren van symptomen bij insuline-afhankelijke diabetici).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Soms:</i> vermoeidheid. <i>Zelden:</i> asthenie, borstongemak.

De volgende bijkomende bijwerkingen werden gemeld bij klinische proeven met oraal toegediend timololmaleaat en kunnen als potentiële effecten van oculair toegediend timololmaleaat worden beschouwd:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Non-trombocytopenische purpura.

Endocriene aandoeningen

Hyperglykemie.

Psychische stoornissen

Verminderd libido, toegenomen frequentie van dromen.

Zenuwstelselaandoeningen

Aandachtsstoornissen (verminderde concentratie).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Tinnitus.

Bloedvataandoeningen

Perifere bloedvataandoening (arteriële insufficiëntie), claudicatio intermittens, vasodilatatie, sino-auriculair blok, verergering van arteriële insufficiëntie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Rhonchi, bronchiale obstructie.

Lever- en galaandoeningen

Hepatomegalie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Pruritus, huidirritatie, verhoogde huidpigmentatie, exfoliatieve dermatitis.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Arthralgie, pijn in de ledematen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Moeilijkheden bij het urineren.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zwakke (plaatselijk).

Onderzoeken

Verminderde inspanningstolerantie, gewichtsverlies.

Laboratoriumparameters

De orale toediening van timololmaleaat werd in slechts enkele gevallen geassocieerd met significante klinische wijzigingen van de laboratoriumparameters. Lichte toenames van ureum, kalium, urinezuur en triglyceriden in het bloed werden waargenomen, alsook lichte dalingen in het hemoglobinegehalte, hematocriet en HDL-cholesterol. Deze wijzigingen hebben zich echter niet verder ontwikkeld en gingen niet gepaard met klinische afwijkingen.

Mogelijke bijwerkingen: Daarnaast werden een aantal bijwerkingen vastgesteld bij gebruik van andere bètablokkers, die eveneens als mogelijke bijwerkingen van oculair timololmaleaat kunnen worden beschouwd:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Agranulocytose, ideopatische trombocytopenische purpura.

Immuunsysteemaandoeningen

Pyrexie (met pijnlijke en geïrriteerde keel).

Psychische stoornissen

Reversibele mentale depressie leidend tot katatonie, een acuut reversibel syndroom gekenmerkt door desoriëntatie in tijd en plaats, verlies van het korte termijngeheugen, emotionele labiliteit, lichtjes verstoord sensorium, verminderde prestatie in neuropsychometrie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Laryngospasmen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Mesenteriale arteriële insufficiëntie (arteriële trombose), ischemische colitis.

Nier- en urinewegaandoeningen

Ziekte van Peyronie.

Er is melding gemaakt van een syndroom met een psoriasiforme huiduitslag, conjunctivitis sicca, otitis en scleroserende serositis dat wordt toegeschreven aan de bètablokker practolol. Dit syndroom werd niet gerapporteerd met timololmaleaat.

Er werden nog andere bijwerkingen gezien met bètablokkers voor de ogen en die zouden ook kunnen optreden met TIMOLOL FALCON:

Immuunsysteemaandoeningen

Systemische allergische reacties zoals pruritus, anafylactische reactie.

Oogaandoeningen

Corneagevoeligheid verminderd.

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

Borstkaspijn.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Myalgie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Verminderd libido.

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, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Een topische overdosering met TIMOLOL FALCON kan uit het oog (de ogen) worden verwijderd door overvloedig te spoelen met warm water.

Bij overdosering met TIMOLOL FALCON moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn.

Tekenen van overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar.

Een overdosis kan leiden tot hypotensie, hartinsufficiëntie, cardiogene shock, bradycardie en in extreme gevallen hartstilstand. Daarnaast kunnen ademhalingsmoeilijkheden, bronchospasmen, braken, bewustzijnsstoornissen en algemene convulsies voorkomen.

Als zich een overdosering voordoet, dienen volgende maatregelen in acht genomen te worden:

- 1) Toediening van geactiveerde kool, indien het preparaat langs de mond werd ingenomen. Onderzoeken hebben aangetoond dat timolol niet gemakkelijk verwijderd kan worden door haemodialyse.
- 2) Symptomatische bradycardie: atropinesulfaat intraveneus toedienen à rato van 0,25 tot 2 mg om een vagale blokkade in te leiden. Indien de bradycardie aanhoudt, dient voorzichtig isoproterenolhydrochloride intraveneus toegediend te worden. Bij moeilijke gevallen kan het gebruik van een transvenieuze pacemaker in overweging genomen worden.
- 3) AV-blok (tweede en derde graad): isoproterenolhydrochloride toedienen of een transvenieuze pacemaker gebruiken.
- 4) Hypotensie: een sympaticomimetische vasopressor toedienen, zoals dopamine, dobutamine of noradrenaline. Bij moeilijke gevallen is de toediening van glucagon nuttig gebleken.
- 5) Acute hartdecompensatie: de gewone behandeling op basis van digitalis, diuretica en zuurstof dient onmiddellijk gestart te worden. Bij moeilijke gevallen wordt een intraveneuze toediening van aminofylline gesuggereerd. Indien nodig kan deze toediening gevolgd worden door een toediening van glucagon, wat reeds nuttig gebleken is.
- 6) Bronchospasme: isoprenaline hydrochloride kan gegeven worden. Gelijktijdige behandeling met aminofylline kan overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, ATC-code: S01 ED 01

Werkingsmechanisme

Het precieze mechanisme van de oculaire hypotensieve werking van TIMOLOL FALCON oogdruppels is nog niet duidelijk omschreven. Tonografische en fluorofotometrische onderzoeken bij de mens laten veronderstellen dat de belangrijkste werking verband houdt met de verminderde aanmaak van kamerwater. In bepaalde onderzoeken werd echter eveneens een lichte verhoging van de afvoer van kamerwater vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

Timololmaleaat is een niet-selectieve bètablokker die geen significante intrinsieke sympathicomimetische, direct myocardiaal onderdrukkende of lokaal anesthetische (membraanstabilerende) werking heeft.

De bètablokkade vermindert het hartminuutvolume bij zowel gezonde personen als bij hartpatiënten. Bij patiënten met een ernstig gestoorde myocardiale functie kan de bèta-blokkade de stimulerende werking onderdrukken van het sympatisch zenuwstelsel nodig om een adequate hartfunctie te behouden.

De bètablokkade in bronchiën en bronchiolen leidt door de niet-tegengewerkte parasympatische werking tot een verhoogde weerstand in de luchtwegen. Dit effect kan mogelijk gevaarlijk zijn bij patiënten met astma of andere bronchospastische aandoeningen.

Wanneer TIMOLOL FALCON oogdruppels lokaal in het oog wordt toegediend, vermindert het een verhoogde of normale intraoculaire druk, die al dan niet gepaard gaat met glaucoom. Verhoogde intraoculaire druk vormt een belangrijke risicofactor in de pathogenese van glaucomateus gezichtsveldverlies. Hoe hoger de intraoculaire druk, hoe groter de kans op glaucomateus gezichtsveldverlies en op beschadiging van de oogzenuw.

In tegenstelling tot miotica vermindert TIMOLOL FALCON oogdruppels de intraoculaire druk met weinig of geen invloed op de accommodatie of op de grootte van de pupil. Vandaar komen wijzigingen in gezichtsscherpte als een gevolg van een verhoogde accommodatie weinig voor, evenals vaag of wazig zicht en nachtblindheid zoals door miotica worden veroorzaakt. Bovendien wordt het onvermogen van patiënten met cataract om met vernauwde pupil ook rond lensopaciteiten te zien, vermeden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Uit klinische onderzoeken blijkt dat timolol oogdruppels de intra-oculaire druk in het oog verlagen bij zowel normale als verhoogde druk.

Pediatrische patiënten:

Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van timolol (0,25%, 0,5% tweemaal per dag één druppel) bij pediatrie patiënten bij een behandeling tot 12 weken. In één kleine, dubbelblinde, gerandomiseerde, gepubliceerde klinische studie die werd uitgevoerd bij 105 kinderen (n=71 onder timolol) met een leeftijd variërend tussen 12 dagen en 5 jaar werd in zekere mate aangetoond dat timolol doeltreffend is bij een kortdurende behandeling in de indicatie *primair congenitaal en primair juveniel glaucoom*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening worden binnen 2 uur of minder maximale timolol-plasmaconcentraties bereikt. De plasmaconcentraties nemen af met een terminale halfwaardetijd van 4 tot 5 uur.

80% van iedere oogdruppel passeert het nasolacrimaal systeem vanwaar het snel wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie via het neusslijmvlies, de conjunctiva, traanbuis, orofarynx en darmen, of via de huid door tranvloeiing.

In een klinisch onderzoek onder 16 vrijwilligers die gedurende 2 weken tweemaal daags bilateraal 0,5% timololoplossing kregen toegediend (totale dosis 600 µg per toediening), varieerden de piekplasmaconcentraties in steady-state van onder de 1 ng/ml kwantitatiegrens tot 5 ng/ml.

Distributie

Binnen 30 min na toediening werden gemiddelde piekconcentraties bereikt van ongeveer 870 ng/ml en 16 ng/ml in respectievelijk kamervocht en plasma. 24 uur na toediening waren de gemiddelde kamervocht- en plasmaconcentraties gedaald tot respectievelijk 6 ng/ml en 3 ng/ml.

Uit onderzoeken bij gepigmenteerde konijnen bleek dat timolol langdurige retentie en trage eliminatie uit de iris en het ciliaire lichaam vertoont, hetgeen wijst op aanzienlijke binding aan melanine.

Binding van timolol aan plasmaproteïne is laag (<10%).

Biotransformatie

Bij mensen wordt timolol gemetaboliseerd door splijting van de morfolinering waardoor twee primaire metabolieten worden gevormd. Dit zijn secundaire aminederivaten van acetylethanol die vervolgens verlies van de acetyl-zijketen ondergaan en een ethanolische primaire amineanaloog vormen.

Hydroxylatie van de terminale methylgroep op het t-butyldeel om een alcohol te vormen is een secundaire metabole route bij mensen. Timolol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever door het CYP2D6-isozym. Bij CYP2D6 slechte metaboliseerders werden hogere plasmaconcentraties gedetecteerd in vergelijking met extensieve metaboliseerders. Vergelijkbare resultaten werden bekomen na toediening van timolol in het oog.

In het oog treedt geen timololmetabolisatie op.

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gemerkte timolol aan menselijke vrijwilligers, werd ongeveer 72% van de dosis binnen 84 uur uitgescheiden, waarbij 66% in de urine werd uitgescheiden en 6% in de feces.

Ongeveer 20% van de dosis werd als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden in de urine.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van TIMOLOL FALCON 0,25% en 0,5% oplossingen (oogdruppels) bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie en bij geriatrische patiënten. Aangezien timolol wordt geëlimineerd door metabolisatie via de lever en uitscheiding via urine, kunnen hogere plasmaconcentraties timolol optreden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Lineariteit/non-lineariteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de dosisproportionaliteit op systemische blootstelling na plaatselijke oculaire doses.

Pediatrische patiënten

Zoals al bevestigd door gegevens bij volwassenen, gaat 80% van elke oogdruppel door het nasolacrimale systeem, waar het snel in de systemische bloedsomloop kan worden geabsorbeerd via het neusslijmvlies, de conjunctiva, het traankanaal, de oropharynx en het gastrointestinaal systeem of via de huid bij het overlopen van traanvocht.

Aangezien het bloedvolume bij kinderen kleiner is dan bij volwassenen, moet rekening worden gehouden met een hogere concentratie in het bloed. Bovendien hebben pasgeborenen immature metabole enzymatische pathways, wat kan resulteren in een toename van de eliminatiehalfwaardetijd en in meer bijwerkingen.

Beperkte gegevens wijzen er op dat de plasmaconcentraties van timolol bij kinderen, en vooral bij zuigelingen, na toediening van 0,25%, veel hoger zijn dan bij volwassenen na toediening van 0,5%. Hiervan wordt aangenomen dat dit het risico op bijwerkingen zoals bronchospasmen en bradycardie verhoogt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Uit teratogeniteitsonderzoeken met timolol bij muizen, ratten en konijnen met orale doses van maximaal 50 mg/kg/dag (7.000 keer de systemische blootstelling na de MRHOD) kwamen geen foetale afwijkingen naar voren. Hoewel bij deze dosis bij ratten vertraagde botvorming werd waargenomen, waren er geen ongewenste effecten voor de postnatale ontwikkeling van nakomelingen. Doses van 1.000 mg/kg/dag (142.000 keer de systemische blootstelling na de MRHOD) waren maternotoxisch bij muizen en resulteerden in een toegenomen aantal foetale resorpties. Toegenomen foetale resorpties werden ook gezien bij konijnen bij doses van 14.000 keer de systemische blootstelling na de MRHOD, in dit geval zonder duidelijke maternotoxiciteit.

Bètablokkers worden uitgescheiden in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat
Dinatriumfosfaat dodecahydraat
Geconcentreerd zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Weggoeien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

TIMOLOL FALCON 0,25%

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en beschermen tegen licht.

TIMOLOL FALCON 0,5%

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TIMOLOL FALCON 0,25%

TIMOLOL FALCON 0,25% oogdruppels is een kleurloze tot lichtgele oplossing, geleverd in een plastic container met druppelpipet van 5 en 10 ml met een schroefdop. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

TIMOLOL FALCON 0,5%

TIMOLOL FALCON 0,5% oogdruppels is een kleurloze tot lichtgele oplossing, geleverd in een plastic container met druppelpipet van 5 ml met een schroefdop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Novartis Pharma NV
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

TIMOLOL FALCON 0,25%
BE179523

TIMOLOL FALCON 0,5%
BE179532

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 1996.
Datum van laatste verlenging: 17 september 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022