

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dorzolamide CF 20 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 20 mg dorzolamide (als 22,3 mg dorzolamidehydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Iedere ml van de oplossing bevat 0,075 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Isotone, gebufferde, licht viskeuze, heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dorzolamide CF 20 mg/ml is geïndiceerd:

- als bijkomende therapie bij bètablokkers,
- als monotherapie bij patiënten die niet reageren op bètablokkers of bij wie bètablokkers gecontra-indiceerd zijn,

bij de behandeling van verhoogde intraoculaire druk bij:

- oculaire hypertensie,
- openhoekglaucoom,
- pseudo-exfoliatieve glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij gebruik als monotherapie is de dosering driemaal daags één druppel dorzolamide in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen).

Bij gebruik als adjunctieve behandeling met een oftalmische bètablokker is de dosering tweemaal daags één druppel dorzolamide in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen).

Als dorzolamide wordt gebruikt ter vervanging van andere oogdruppels tegen glaucoom, moet men op een bepaalde dag met het andere geneesmiddel stoppen na toediening van de juiste dosering, en de volgende dag beginnen met dorzolamide.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Als er meerdere plaatselijk werkende oftalmische geneesmiddelen worden gebruikt, moeten deze ten minste 10 minuten na elkaar worden toegediend.

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

De patiënt moet er ook op gewezen worden dat oogdruppels, als daar niet goed mee wordt omgegaan, verontreinigd kunnen raken met veelvoorkomende bacteriën waarvan bekend is dat ze ooginfecties kunnen veroorzaken. Het gebruik van verontreinigde oogdruppels kan leiden tot ernstige oogbeschadiging en daaruit voortvloeiend verlies van het gezichtsvermogen.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het juiste gebruik van de flesjes.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte klinische gegevens over toediening van dorzolamide driemaal daags bij kinderen. (Voor informatie over toediening aan kinderen, zie rubriek 5.1.)

Wijze van toediening

1. Kijk vóór het eerste gebruik of de verzegelstrip aan de hals van het flesje intact is. Een ruimte tussen het flesje en de dop is bij ongeopende flesjes normaal.
2. Haal de dop van het flesje.
3. Houd het hoofd naar achteren en trek het onderste ooglid iets naar beneden waardoor er tussen het ooglid en het oog een holte ontstaat.
4. Houd het flesje ondersteboven en knijp er zachtjes in tot er één druppel in het oog valt, zoals uw arts u heeft verteld. **LAAT HET OOG OF HET OONGLID NIET MET DE DRUPPELAAR IN CONTACT KOMEN.**
5. Sluit uw oog en druk ongeveer 2 minuten met uw vinger op de binnenkant van het oog. Dit helpt om de verspreiding van het geneesmiddel in de rest van het lichaam tegen te houden.
6. Herhaal de stappen 3 tot en met 5 met het andere oog als uw arts dat heeft voorgeschreven.
7. Draai de dop terug op het flesje tot deze stevig tegen het flesje is aangedraaid.

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.

4.3 Contra-indicaties

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

Dorzolamide is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) of bij hyperchloremische acidose. Omdat dorzolamide en de metaboliet voornamelijk door de nieren uitgescheiden worden, is dorzolamide bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dorzolamide is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis en moet daarom bij deze patiënten voorzichtig worden toegepast.

Bij de behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. Dorzolamide is niet bestudeerd bij patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Dorzolamide bevat een sulfonamidegroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt en die ondanks de plaatselijke toediening systemisch wordt opgenomen. Daarom kunnen de bijwerkingen die aan sulfonamiden zijn toe te schrijven, waaronder ernstige reacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, ook bij plaatselijke toediening optreden. Als er zich tekenen van een ernstige reactie of overgevoeligheid voordoen, moet gebruik van dit middel worden gestaakt.

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is in verband gebracht met urolithiasis als gevolg van verstoringen in het zuur-base-evenwicht, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen. Hoewel er met dorzolamide geen verstoringen van het zuur-base-evenwicht zijn gemeld, zijn er enkele meldingen van urolithiasis. Omdat dorzolamide een plaatselijk toegediende koolzuuranhydraseremmer is die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen een verhoogd risico op urolithiasis hebben bij gebruik van dorzolamide.

Als allergische reacties (bijvoorbeeld conjunctivitis en reacties aan het ooglid) worden waargenomen, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Er is kans op een versterking van de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer en dorzolamide kregen. Gelijktijdige toediening van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intraoculaire chirurgie zijn tijdens het gebruik van Dorzolamide CF 20 mg/ml cornea-oedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld. Bij deze patiënten moet voorzichtigheid worden betracht bij lokale toepassing van dorzolamide.

Bij toediening van kamerwaterremmende therapie na een filtratie-ingreep is loslating van de choroidea gelijktijdig met oculaire hypotonie gemeld.

Pediatrie patiënten

Dorzolamide is niet onderzocht bij patiënten met een zwangerschapsleeftijd van minder dan 36 weken of jonger dan 1 week oud. Vanwege het mogelijke risico op metabole acidose mogen patiënten met significante renale tubulaire immaturiteit van de niertubuli dorzolamide alleen krijgen na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.

Hulpstoffen

Dorzolamide CF 20 mg/ml bevat benzalkoniumchloride als conserveermiddel. Contactlenzen moeten voor het indruppelen worden verwijderd, waarna ten minste 15 minuten moet worden gewacht voor de lenzen weer in te zetten. Van benzalkoniumchloride is bekend dat dit zachte contactlenzen verkleurt.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn met dorzolamide oogdruppels geen specifieke geneesmiddelinteractiestudies verricht.

In klinisch onderzoek is dorzolamide gelijktijdig met de volgende geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: timolol oogdruppels, betaxolol oogdruppels en systemisch te gebruiken geneesmiddelen waaronder ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen waaronder acetylsalicylzuur en hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen, insuline, thyroxine).

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

De samenhang tussen dorzolamide en miotica en sympathicomimetica is niet volledig geëvalueerd gedurende glaucoomtherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dorzolamide mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dorzolamide bij zwangere vrouwen. Bij voor drachtige konijnen toxische doses had dorzolamide teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of dorzolamide/metabolieten bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van dorzolamide/metabolieten in melk aangetoond. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Dorzolamide CF 20 mg/ml 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. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Diergegevens duiden niet op een effect van behandeling met dorzolamide op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Gegevens bij mensen ontbreken.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mogelijke bijwerkingen, zoals duizeligheid en visusstoornissen, kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Dorzolamide is in gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies bij meer dan 1400 personen beoordeeld. In langdurige studies bij 1108 patiënten die werden behandeld met dorzolamide als monotherapie of als adjuvans bij een oogheelkundige bètablokker, waren geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen aan het oog, vooral conjunctivitis en reacties aan het ooglid, de meest voorkomende oorzaak van stopzetting (ongeveer 3%) van de behandeling met dorzolamide.

Gedurende klinisch onderzoek of bij postmarketingsurveillance zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

Zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$; zeer zelden: $< 1/10.000$; niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Zelden: duizeligheid, paresthesieën

Oogaandoeningen

Zeer vaak: branden en prikken van de ogen

Vaak: oppervlakkige keratitis punctata, toegenomen tranenvloed, conjunctivitis, ooglidontsteking, jeuk aan het oog, ooglidirritatie, wazig zien

Soms: iridocyclitis

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Zelden: oogirritatie waaronder oculaire hyperemie, pijn, korstjes op de oogleden, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), corneaooedeem, oculaire hypotonie en loslating van de choroidea na een filtratie-ingreep

Niet bekend: gevoel van vreemd lichaam in oog

Hartaandoeningen

Niet bekend: hartkloppingen, tachycardie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: epistaxis

Niet bekend: dyspnoe

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, bittere smaak

Zelden: keelirritatie, droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: contactdermatitis, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: urolithiasis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie/vermoeidheid

Zelden: overgevoeligheid: klachten en symptomen van plaatselijke (palpebrale) reacties en systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria en pruritus, uitslag, kortademigheid, zelden bronchospasme.

Onderzoeken

Dorzolamide is niet in verband gebracht met klinisch belangrijke verstoringen van de elektrolytenbalans.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar betreffende overdosering bij de mens door onbedoelde of opzettelijke inname van dorzolamidehydrochloride.

Symptomen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld: bij orale inname: slaperigheid; bij plaatselijke toediening: misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormaal dromen en dysfagie.

Behandeling

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Verstoring van de elektrolytenhuishouding, ontwikkeling van een acidose en mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel kunnen optreden. De elektrolytenspiegels in het serum (vooral kalium) en de pH van het bloed moeten worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij glaucoom en miotica, koolzuuranhydraseremmers
ATC-code: S01EC03

Werkingsmechanisme

Koolzuuranhydrase (KA) is een enzym dat in vele lichaamsweefsels wordt aangetroffen, waaronder het oog. Bij mensen komt koolzuuranhydrase in de vorm van een aantal iso-enzymen voor; de actiefste hiervan is koolzuuranhydrase II (KA-II), dat voornamelijk in rode bloedcellen (RB) voorkomt, maar ook in andere weefsels. Remming van koolzuuranhydrase in de processus ciliares van het oog vermindert de productie van kamerwater. Het gevolg is een verlaging van de intraoculaire druk (IOD).

Dorzolamide CF 20 mg/ml bevat dorzolamidehydrochloride, een krachtige remmer van het menselijke koolzuuranhydrase II. Na toediening in het oog verlaagt dorzolamide de verhoogde intraoculaire druk, ongeacht of deze met glaucoom samenhangt. Een verhoogde IOD is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van schade aan de nervus opticus en gezichtsveldverlies. Dorzolamide veroorzaakt geen pupilvernauwing en vermindert de IOD zonder bijwerkingen als nachtblindheid en accommodatiespasme. Dorzolamide heeft nauwelijks of geen effect op de hartfrequentie of bloeddruk.

Plaatselijk toegediende bètablokkers verlagen de IOD ook door de productie van kamerwater te verminderen, maar via een ander werkingsmechanisme. Uit onderzoek blijkt dat als dorzolamide aan een plaatselijk toegediende bètablokker wordt toegevoegd, er een additieve verlaging van de IOD optreedt; deze bevinding komt overeen met de gemelde additieve effecten van bètablokkers en orale koolzuuranhydraseremmers.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

Bij patiënten met glaucoom of intraoculaire drukverhoging is de werkzaamheid van dorzolamide driemaal daags als monotherapie (uitgangswaarde IOD \geq 23 mmHg) of tweemaal daags als aanvullende behandeling bij oogheelkundige bètablokkers (uitgangswaarde IOD \geq 22 mmHg) aangetoond in grootschalige klinische studies die tot één jaar duurden. Het oogdrukverlagende effect van dorzolamide als monotherapie en als aanvullende behandeling blijkt de hele dag aan te houden en dit effect bleef bij langdurige toediening gehandhaafd. De werkzaamheid bij langdurige monotherapie kwam overeen met die van betaxolol en was iets minder dan timolol. Bij gebruik als aanvullende behandeling naast oogheelkundige bètablokkers vertoonde dorzolamide een additionele IOD-verlaging die overeenkwam met viermaal daags pilocarpine 2%.

Pediatrische patiënten

Een drie maanden durend dubbelblind, met actieve behandeling gecontroleerd multicenteronderzoek is verricht bij 184 (122 voor dorzolamide) pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 week tot < 6 jaar met glaucoom of verhoogde intraoculaire druk (baseline-IOD > 22 mmHg) om de veiligheid van dorzolamide te beoordelen als dit driemaal daags plaatselijk wordt toegediend. Bij ongeveer de helft van de patiënten in beide behandelingsgroepen werd congenitaal glaucoom vastgesteld; andere veelvoorkomende etiologieën waren Sturge-Weber-syndroom, iridocorneale mesenchymale dysgenese en afakie. De verdeling van leeftijd en behandelingen in de monotherapiefase was als volgt:

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

	Dorzolamine 2%	Timolol
Leeftijdsgroep < 2 jaar	N=56 Leeftijdsklasse: 1 tot 23 maanden	Timolol GS 0,25% N=27 Leeftijdsklasse: 0,25 tot 22 maanden
Leeftijdsgroep ≥ 2 - <6 jaar	N=66 Leeftijdsklasse: 2 tot 6 jaar	Timolol 0,5% N=35 Leeftijdsklasse: 2 tot 6 jaar

Over beide leeftijdsgroepen werden ongeveer 70 patiënten minstens 61 dagen en ongeveer 50 patiënten 81-100 dagen behandeld.

Als de IOD met dorzolamide of timolol gelvormende oplossing als monotherapie onvoldoende onder controle was, werd overgegaan op open-label therapie, als volgt: 30 patiënten < 2 jaar werden overgezet naar gelijktijdige therapie met timolol gelvormende oplossing 0,25% eenmaal daags en dorzolamide 2% driemaal daags; 30 patiënten ≥ 2 jaar werden overgezet naar 2% dorzolamide/0,5% timolol vaste combinatie tweemaal daags.

In zijn algemeenheid bracht deze studie geen andere veiligheidskwesties bij kinderen aan het licht: bij ongeveer 26% (20% bij dorzolamide monotherapie) van de kinderen werden geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen vastgesteld, waarvan de meeste lokale, niet-ernstige effecten aan het oog waren, zoals brandend en prikkend gevoel in het oog, injectie en pijn in het oog. Bij een geringe percentage, <4 %, werd cornea-oedeem of waas voor de ogen gemeld. De frequentie van lokale reacties bleek bij de comparator ongeveer gelijk te zijn. Postmarketing is metabole acidose gemeld bij de zeer jonge patiënten, met name die met nierimmaturiteit/-functiestoornis.

De resultaten op het gebied van effectiviteit bij kinderen maken aannemelijk dat de in de dorzolamidegroep waargenomen gemiddelde IOD-verlaging vergelijkbaar was met die in de timololgroep, al was er een licht numeriek voordeel voor timolol.

Er zijn geen effectiviteitsgegevens uit langer durende (> 12 weken) studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers kan bij lokale toediening van dorzolamidehydrochloride de werkzame stof bij aanzienlijk lagere doses en daarom met minder systemische absorptie zijn effect op het oog uitoefenen. In klinisch onderzoek met dorzolamide leidde dit tot een verlaging van de IOD zonder zuur-baseverstoringen of veranderingen in de elektrolytenhuishouding die bij orale koolzuuranhydraseremmers gezien worden.

Bij lokale toepassing bereikt dorzolamide de systemische circulatie. Om na te gaan in hoeverre het koolzuuranhydrase in het lichaam na lokale toediening geremd kan worden, werden de werkzame stof- en metabolietconcentraties in rode bloedcellen (RB) en plasma en koolzuuranhydrase (KA)-remming in RB gemeten. Bij chronische toediening treedt er cumulatie van dorzolamide in RB op als gevolg van een selectieve binding aan KA-II waarbij de concentraties vrije werkzame stof in het plasma uiterst laag blijven. De werkzame moederstof vormt een enkele N-desethyl-metaboliet die KA-II minder krachtig remt dan de werkzame moederstof maar ook een minder actief iso-enzym (KA-I) remt. De metaboliet cumuleert ook in RB, waar het zich primair aan KA-I bindt. Er treedt enige binding van dorzolamide aan plasma-eiwitten op (ongeveer 33 %). Dorzolamide wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden, de metaboliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Na stopzetting van de toediening is de eliminatie van dorzolamide uit de RB, non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de werkzame stofconcentratie leidt, gevolgd door een tragere eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer vier maanden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dorzolamide CF 20 mg/ml , oogdruppels, oplossing	RVG 105443	
Dorzolamide hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Na orale toediening van dorzolamide teneinde de maximale systemische blootstelling na langdurige lokale toediening in het oog te simuleren, werd binnen dertien weken de steady state bereikt. In de steady state was er bijna geen vrije werkzame stof of metaboliet in het plasma; de KA-remming in RB was minder dan die welke naar verwachting nodig zou zijn om een farmacologisch effect op de renale functie of de ademhaling te hebben. Soortgelijke farmacokinetische resultaten werden verkregen na chronische lokale toediening van dorzolamide.

Enkele oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte CrCl 30-60 ml/min) hadden echter een hogere metabolietconcentratie in RB, maar er waren geen relevante verschillen in koolzuuranhydraseremming en geen klinisch belangrijke systemische bijwerkingen die direct aan deze bevinding konden worden toegeschreven.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De belangrijkste bevindingen bij dieronderzoek met oraal toegediend dorzolamidehydrochloride hielden verband met de farmacologische effecten van systemische koolzuuranhydraseremming. Sommige bevindingen waren soortspecifiek en/of waren het gevolg van metabole acidose. Bij konijnen die maternotoxische doses kregen van dorzolamide geassocieerd met metabole acidose werd misvorming van de wervellichamen waargenomen. Bij zogende ratten werden afnames in de toename van het lichaamsgewicht van het nageslacht waargenomen. Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten die dorzolamide kregen vóór en tijdens de paring.

In klinisch onderzoek vertoonden de patiënten geen verschijnselen van metabole acidose of veranderingen van de elektrolyten in het serum die op systemische KA-remming zouden wijzen. Daarom is het niet te verwachten dat de effecten die bij dierstudies gezien werden ook zouden worden waargenomen bij patiënten die therapeutische doses dorzolamide kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Hydroxyethylcellulose
Benzalkoniumchloride
Natriumcitraat
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Nadat het flesje voor het eerst is geopend: maximaal 28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar het flesje in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2022	Authorisation	Disk: JW100561	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

