

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dorzolamide/Timolol Viatris 20/5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Bevat per ml oplossing 0,15 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dorzolamide Viatris is geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of pseudo-exfoliatief glaucoom als monotherapie met een oogheelkundige bètablokker niet afdoende is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Als er nog een andere oogdruppel gebruikt wordt, moeten Dorzolamide/Timolol Viatris en het andere middel worden toegediend met telkens een interval van ten minste 10 minuten.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden voor gebruik en dat de punt van de druppelaar niet in contact met het oog of de omliggende structuren mag komen. Om zeker te zijn van de juiste dosering dient de druppelaar niet te worden vergroot

Patiënten moeten er ook op gewezen worden dat verkeerd gebruik ertoe kan leiden dat de oogdruppels besmet raken met bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken. Gebruik van besmette oogdruppels kan tot ernstige schade aan het oog en verlies van het gezichtsvermogen leiden.

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

Wijze van toediening

Oculair gebruik

Instructies voor gebruik:

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

Bij gebruik van nasolacrimale occlusie of het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid bij kinderen is niet vastgesteld.

De veiligheid bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. (Voor informatie over de veiligheid bij kinderen ≥ 2 en < 6 jaar oud, zie rubriek 5.1)

4.3 Contra-indicaties

Dorzolamide/Timolol Viatris is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen.
- sinusbradycardie, sick sinus syndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. Manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock.
- ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of hyperchloremische acidose

De bovengenoemde contra-indicaties zijn gebaseerd op de bestanddelen van het product en zijn niet beperkt tot de combinatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculaire/respiratoire reacties

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt Dorzolamide/Timolol Viatris systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component timolol kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetal-angina of hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame bestanddelen overwegen.

Patiënten met hart- en bloedvataandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en eventuele bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na intra-oculaire toediening van bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Dorzolamide/Timolol Viatris bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD). Het mag alleen gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dit geneesmiddel niet bestudeerd; daarom moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegepast.

Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidogroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt. Daarom kunnen bij plaatselijke toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamiden, waaronder ernstige reacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Als er zich tekenen van een ernstige reactie of overgevoeligheid voordoen, moet gebruik van dit preparaat worden stopgezet.

Plaatselijke bijwerkingen aan het oog, zoals gezien bij gebruik van dorzolamidehydrochloride-oogdruppels, zijn ook gemeld voor dit geneesmiddel. Als dergelijke reacties optreden, moet stopzetting van de behandeling met dit geneesmiddel worden overwogen.

Tijdens de behandeling met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, gevoeliger zijn bij herhaalde blootstelling aan deze allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline om een anafylactische reactie te behandelen.

Gelijktijdige therapie

Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bèta-blokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Stopzetting van de behandeling

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

Overige effecten van bètablokkade

Hypoglykemie/diabetes:

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

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

Cornea-aandoeningen

Bètablokkers kunnen bij intraoculaire toediening droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.

Anesthesie

Bètablokkers voor intraoculair gebruik kunnen de werking van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patiënt timolol krijgt.

Behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

Overige effecten van koolzuuranhydraseremming

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is gepaard gegaan met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de anamnese. Hoewel er bij dit geneesmiddel geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat Dorzolamide/Timolol Viatris een lokale koolzuuranhydraseremmer bevat die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op urolithiasis hebben tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Overige

Bij de behandeling van patiënten met acuut nauwheoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. Dit geneesmiddel is niet bestudeerd bij patiënten met acuut nauwheoekglaucoom.

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intra-oculaire chirurgie zijn bij gebruik van dorzolamide corneaoedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld. Er is een grotere kans op het ontstaan van cornea-oedeem bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen. Als Dorzolamide/Timolol Viatris aan deze groepen patiënten wordt voorgeschreven, moeten de nodige voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

Loslating van de choroidea

Het loslaten van de choroidea is gemeld bij toediening van waterige suppressiva (bijv. timolol, acetazolamide) na glaucoomoperaties.

Net als met andere geneesmiddelen tegen glaucoom is een verminderde reactie op de oogdruppel timololmaleaat bij sommige patiënten na langdurige behandeling gemeld. Echter, in klinisch onderzoek waarin 164 patiënten minstens 3 jaar zijn gevolgd, is na aanvankelijke stabilisering geen significant verschil in gemiddelde intra-oculaire druk waargenomen.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

Benzalkoniumchloride

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

Gebruik van contactlenzen

Dorzolamide/Timolol Viatris bevat benzalkoniumchloride als conserveermiddel. Contactlenzen moeten vóór het indruppelen worden verwijderd en er moet minstens 15 minuten worden gewacht met het weer inbrengen. Van benzalkoniumchloride is bekend dat dit zachte contactlenzen verkleurt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd naar interacties met dorzolamide/timolol Viatris.

In klinisch onderzoek is dit geneesmiddel gelijktijdig met de volgende systemische geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen waaronder aspirine en hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen, insuline, thyroxine).

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intra-oculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblokkers, geneesmiddelen die catecholaminedepletie veroorzaken, bètablokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine, narcotica en monoamineoxidase (MAO)-remmers.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) is gemeld bij gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Hoewel dorzolamide/timolol Viatris alleen weinig of geen effect op de pupilgrootte heeft, is er in enkele gevallen melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intraoculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van bloedglucoseverlagende middelen versterken.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dorzolamide/Timolol Viatris dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Dorzolamide

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van dorzolamide bij zwangere vrouwen. Bij voor drachtige konijnen toxische doses had dorzolamide teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Timolol

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

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers. Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als dit geneesmiddel tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding

Het is onbekend of dorzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten die dorzolamide kregen, werd een verminderde gewichtstoename van de nakomelingen waargenomen. Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen timolol oogdruppels, is het onwaarschijnlijk dat er hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen die klinische symptomen van bètablokkade kunnen veroorzaken bij de zuigeling. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Als behandeling met Dorzolamide/Timolol Viatris nodig is, dan wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Mogelijke bijwerkingen, zoals wazig zien, kunnen van invloed zijn op het vermogen van sommige patiënten om een voertuig te besturen en/of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek met dorzolamide/timolol komen de waargenomen bijwerkingen overeen met bijwerkingen die eerder met dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld.

In klinisch onderzoek zijn 1035 patiënten met dorzolamide/timolol behandeld. Bij ongeveer 2,4 % van alle patiënten werd de behandeling met dit genesmiddel op grond van lokale bijwerkingen aan het oog stopgezet, bij ongeveer 1,2 % van alle patiënten werd de behandeling op grond van een lokale bijwerking die allergie of overgevoeligheid (zoals ooglidontsteking en conjunctivitis) deed vermoeden, stopgezet.

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt timolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening.

De volgende bijwerkingen zijn van dorzolamide/timolol of van één van de bestanddelen in klinisch onderzoek of postmarketing gemeld:

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 $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Immuunsysteem- aandoeningen	Dorzolamide/ timolol				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, rash, anafylactische reactie	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde rash, anafylactische reactie	pruritus
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing					hypoglykemie
Psychische stoornissen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			depressie*	insomnia*, nachtmerries*, geheugenverlies	hallucinatie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*		duizeligheid*, paresthesie*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*	duizeligheid*, syncope*	paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebro- vasculair accident*, cerebrale ischemie	
Oogaandoeningen	Dorzolamide/ timolol	branden en prikken	conjunctivale injectie, wazig zien, erosie van de cornea, tranen en jeuk aan het oog			
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		ooglid- ontsteking*, ooglidirritatie*	iridocyclitis*	irritatie waaronder roodheid*, pijn*, korstjes	het gevoel iets in de oog hebben

					op oogleden*, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea- oedeem*, oculaire hypotonie*, loslaten van de choroidea (na een glaucoom- operatie)*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing		tekenen en symptomen van oogirritatie waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*	Visus- stoornissen waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)*	ptosis, diplopie, loslaten van de choroidea na een glaucoom- operatie* (zie rubriek 4.4)	jeuk, tranen, roodheid, wazig zien, corneaerosie
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tinnitus*	
Hart- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			bradycardie*	pijn op de borst*, hart- kloppingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok	atrioventriculair blok, hartfalen
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing					Hartkloppingen, tachycardie
Bloedvat- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*	
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing					hypertensie
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dorzolamide/ timolol		sinusitis		kortademigheid, respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme	
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing				epistaxis*	dyspneu

	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			dyspneu*	Bronchospasme (met name bij patiënten met een preexistente broncho-spastische ziekte)*, respiratoir falen, hoest*	
Maagdarmsstelsel-aandoening	Dorzolamide/timolol	dysgeusie				
	Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing		nausea*		keelirritatie, droge mond*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusie, abdominale pijn, braken
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Dorzolamide/timolol				Contact-dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse	
	Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing				rash*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				alopecia*, psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis**	Huis uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				Systemische lupus erythematosus	myalgie
Nier- en urineweg-aandoeningen	Dorzolamide/timolol			urolithiasis		
Voortplantingsstelsel en borst-aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	Seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstroornissen	Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing		asthenie/vermoeidheid*			
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			asthenie/vermoeidheid*		

*Deze bijwerkingen zijn ook gemeld tijdens postmarketing gebruik van dorzolamide/timolol.

** Additionele bijwerkingen zijn gezien met intraoculaire bètablokkers en kunnen mogelijk ook optreden met dorzolamide/timolol.

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

Symptomen

Er zijn meldingen van onbedoelde overdosering met oogdruppels timololmaleaat die geleid hebben tot systemische effecten die overeenkomen met die welke bij systemische bèta-adrenerge blokkers worden waargenomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid, bradycardie, bronchospasme en hartstilstand. De meest voorkomende objectieve en subjectieve symptomen die bij overdosering van dorzolamide te verwachten zijn, zijn gestoorde elektrolytenbalans, acidose en mogelijk effecten aan het centrale zenuwstelsel.

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

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De elektrolytenspiegel in het serum (vooral kalium) en de pH van het bloed moeten worden gecontroleerd. Uit onderzoek blijkt dat timolol moeilijk dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij glaucoom en miotica, bètablokkers, timolol combinaties, ATC code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Dorzolamide/timolol Viatris bestaat uit twee componenten: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Deze beide componenten verlagen een verhoogde intra-oculaire druk door de kamerwaterproductie te verminderen, maar doen dat via een verschillend werkingsmechanisme.

Dorzolamidehydrochloride is een krachtige remmer van het humane koolzuuranhydrase II. Door remming van koolzuuranhydrase in het corpus ciliare in het oog neemt de afscheiding van kamerwater af, waarschijnlijk doordat de vorming van bicarbonaat-ionen langzamer verloopt waardoor het natrium- en vochttransport afneemt. Timololmaleaat is een niet-selectieve bèta-adrenerge receptorblokker. Het exacte werkingsmechanisme waardoor timololmaleaat de intra-oculaire druk verlaagt staat momenteel niet vast, hoewel onderzoeken met fluoresceïne en tonografie uitwijzen dat de werking voornamelijk verband kan houden met een verminderde vorming van kamerwater. In sommige studies is echter ook een geringe toename van de uitstroom waargenomen. Het gecombineerde effect van deze twee geneesmiddelen leidt tot een additionele verlaging van de intra-oculaire druk (IOD) in vergelijking met toediening van de componenten afzonderlijk.

Na lokale toediening verlaagt dit geneesmiddel de verhoogde intra-oculaire druk, al of niet in samenhang met glaucoom. Verhoogde intra-oculaire druk is een belangrijke risicofactor in de

pathogenese van oogzenuwbeschadiging en glaucomateus gezichtsveldverlies. Dit geneesmiddel vermindert de intra-oculaire druk zonder de bij gebruik van miotica veel voorkomende bijwerkingen zoals nachtblindheid, accommodatiespasmen en pupilvernauwing.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

Volwassenen

Tot 15 maanden durende klinische studies zijn verricht om het IOD-verlagend effect van dorzolamide/timolol oogdruppels tweemaal daags ('s ochtends en voor het slapen gaan) te vergelijken met 0,5 % timolol en 2,0 % dorzolamide (apart en gelijktijdig toegediend) bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie bij wie in de studies gelijktijdige behandeling aangewezen werd geacht. Het betrof hier zowel onbehandelde patiënten als patiënten bij wie de oogboldruk met monotherapie met timolol onvoldoende werd verlaagd. De meeste patiënten werden vóór de studie alleen met een lokale bètablokker behandeld. In een analyse van de gecombineerde studies was het IOD-verlagend effect van dorzolamide/timolol oogdruppels tweemaal daags sterker dan dat van monotherapie met 2 % dorzolamide driemaal daags of 0,5 % timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van dorzolamide/timolol oogdruppels tweemaal daags was gelijk aan dat van gelijktijdige therapie met dorzolamide tweemaal daags en timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van dorzolamide/timolol oogdruppels tweemaal daags is op verschillende meetpunten gedurende de dag aangetoond en dit effect hield bij langdurige toediening aan.

Pediatrische patiënten

Er is een 3 maanden durend gecontroleerd onderzoek verricht met als primaire doelstelling de veiligheid van 2 % dorzolamidehydrochloride oogdruppels vast te stellen bij kinderen jonger dan 6 jaar. In dit onderzoek kregen 30 patiënten in de leeftijd vanaf 2 tot 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide of timolol monotherapie niet onder controle was dorzolamide/timolol oogdruppels in een open label-fase. De werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaal daagse toediening van dorzolamide/timolol oogdruppels over het algemeen goed verdragen, waarbij 19 patiënten de behandelingsperiode voltooiden en 11 patiënten stopten wegens chirurgie, verandering in medicatie of om andere redenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dorzolamidehydrochloride

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

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

non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de werkzame stofconcentratie leidt, gevolgd door een tragere eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer vier maanden.

Na orale toediening van dorzolamide teneinde de maximale systemische blootstelling na langdurige lokale toediening in het oog te simuleren, werd binnen dertien weken de steady state bereikt. In de steady state was er bijna geen vrije werkzame stof of metaboliet in het plasma; de CA-remming in RB was minder dan die welke naar verwachting nodig zou zijn om een farmacologisch effect op de renale functie of de ademhaling te hebben. Soortgelijke farmacokinetische resultaten werden verkregen na chronische lokale toediening van dorzolamidehydrochloride. Enkele oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring 30-60 ml/min) hadden echter een hogere metabolietconcentratie in RB, maar er waren geen relevante verschillen in koolzuuranhydraseremming en geen klinisch belangrijke systemische bijwerkingen die direct aan deze bevinding konden worden toegeschreven.

Timololmaleaat

In een onderzoek naar de concentratie van de werkzame stof in het plasma bij zes deelnemers werd de systemische absorptie van timolol na tweemaal daagse lokale toediening van oogdruppels timololmaleaat 0,5 % bepaald. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na de ochtenddosering was 0,46 ng/ml en na de middagdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Dorzolamide

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

Timolol

In dieronderzoek zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Daarnaast werden bij dieren die lokaal werden behandeld met oogdruppels dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat of met gelijktijdig toegediend dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat geen bijwerkingen aan het oog waargenomen. Bij onderzoek *in vitro* en *in vivo* met elk van de componenten werd geen mutageen potentieel gevonden. Daarom worden bij therapeutische doses dorzolamide/timolol oogdruppels geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Hydroxyethylcellulose
Natriumcitraat
Natriumhydroxide
Benzalkoniumchloride
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

28 dagen na eerste opening

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, ondoorzichtige MDPE fles met een verzegelde LDPE druppelaar en een HDPE schroefdop met verzegelstrip verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 1 x 5 ml flesje, 3 x 5 ml flesjes, 6 x 5 ml flesjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatri Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 105655

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 29 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 12 juli 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cb-g-meb.nl.