

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel 20 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 22,26 mg dorzolamidehydrochloride overeenkomend met 20 mg dorzolamide en 6,83 mg timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol.

Eén druppel (ongeveer 0,032 - 0,036 ml) bevat 0,7 mg dorzolamide en 0,2 mg timolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik (oogdruppels).

Heldere, bijna kleurloze, licht viskeuze oplossing, nagenoeg vrij van zichtbare deeltjes (pH 5,4 - 6,0; osmolaliteit 240-300 mOsm/kg).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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 Stulln zonder conserveermiddel tweemaal daags in (de conjunctivaalzak van) het/de aangedane oog/ogen.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid bij kinderen is niet vastgesteld.

De veiligheid bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens over de veiligheid bij kinderen ≥ 2 en < 6 jaar oud zijn beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oculair gebruik

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

Dit geneesmiddel is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat. De oplossing in een individuele verpakking voor éénmalig gebruik moet meteen na opening gebruikt worden in het/de aangedane oog/ogen. Omdat de steriliteit niet kan worden gehandhaafd na opening van de verpakking

voor éénmalig gebruik, moet de eventueel overgebleven inhoud direct na toediening weggegooid worden.

De patiënt moet erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden vóór gebruik en dat de verpakking niet in contact mag komen met het oog of de omliggende weefsels omdat dit het oog kan beschadigen.

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

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

Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van asthma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen.
- sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker, hartfalen, cardiogene shock.
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) of hyperchloremische acidose.

De bovengenoemde contra-indicaties zijn gebaseerd op de werkzame stoffen 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 timolol 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 sommige bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel 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 middel niet bestudeerd; daarom moet dit middel 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 middel. Als dergelijke reacties optreden, moet stopzetting van de behandeling met Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel worden overwogen.

Tijdens de behandeling met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van 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 of 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 topicale bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig 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 intra-oculaire toediening droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.

Anesthesie bij chirurgie

Bètablokkers voor intra-oculair 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 urolithiase als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de anamnese. Hoewel er bij dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiase af en toe gemeld. Omdat Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel een lokale koolzuuranhydraseremmer bevat die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op urolithiase hebben tijdens het gebruik van dit middel.

Overige

Bij de behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. Dit middel is niet onderzocht bij patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intra-oculaire chirurgie zijn bij gebruik van dorzolamide cornea-oedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld. Er is een grotere kans op het ontstaan van cornea-oedeem bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen. Bij dergelijke patiënten moet Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel voorzichtig worden voorgeschreven.

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

Net als met andere middelen 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.

Gebruik van contactlenzen

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten die contactlenzen dragen.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met dorzolamide/timolol-oogdruppels zonder conserveermiddel.

In een klinisch onderzoek zijn dorzolamide/timolol-oogdruppels zonder conserveermiddel 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 monoamine-oxidase (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-oogdruppels met conserveermiddel alleen weinig of geen effect op de pupilgrootte liet zien, is er in enkele gevallen melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intra-oculaire 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 Stulln zonder conserveermiddel 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 neonaat 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 in 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 Stulln zonder conserveermiddel 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 een klinische onderzoek met dorzolamide/timolol-oogdruppels zonder conserveermiddel zijn de waargenomen bijwerkingen consistent met de bijwerkingen die eerder werden gemeld met dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel.

In klinisch onderzoek zijn 1035 patiënten met dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel behandeld. Bij ongeveer 2,4 % van alle patiënten werd de behandeling met dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel 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.

Het veiligheidsprofiel van dorzolamide/timolol-oogdruppels zonder conserveermiddel bleek in een dubbelblind vergelijkend onderzoek met herhaalde doses overeen te komen met dat van dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel.

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 vermelde bijwerkingen omvatten reacties die optreden bij oftalmische bètablokkers als klasse.

De volgende bijwerkingen zijn van dorzolamide/timolol-oogdruppels zonder conserveermiddel of van één van de werkzame stoffen 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**
Immuun- systeem- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride/ timololmaleaat oogdruppels zonder conserveer- middel, oplossing				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, huiduitslag, anafylaxie	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, gegeneraliseerde rash, anafylaxie	pruritus

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing					hypoglykemie
Psychische stoornissen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			depressie*	insomnia*, nachtmerries*, geheugenver- lies	hallucinaties
Zenuwstelsel- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*		duizeligheid*, paresthesie*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*	duizelig- heid*, syncope*	paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebrovascu- lair accident*, cerebrale ischemie	
Oog- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride/ timololmaleaat oogdruppels zonder conserveer- middel, oplossing	branden en prikken	conjunctivale injectie, wazig zien, erosie van de cornea, jeuk aan het oog, tranen			
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		ooglidontste- king*, oog- lidirritatie*	irido- cyclitis*	irritatie, waaronder roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea- oedeem*, oculaire hypotonie*, loslaten van de choroidea (na een glaucoom- operatie)*	vreemd- lichaamgevoel in ogen

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing		tekenen en symptomen van oogirritatie, waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*	visusstoor- nissen, waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van de behandeling met een mioticum)*	ptose, diplopie, loslaten van de choroidea na een glaucoom operatie* (zie rubriek 4.4)	jeuk, tranen, roodheid, wazig zien, erosie van de cornea
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tinnitus*	
Hart- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			brady- cardie*	pijn op de borst*, hart- kloppingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok	atrioventricu- lair blok, hartfalen
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing					tachycardie, hartkloppingen
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- hydrochloride/ timololmaleaat oogdruppels zonder conserveer- middel, oplossing		sinusitis		kortademig- heid, respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme	
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing				epistaxis*	dyspneu

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			dyspneu*	bronchospasme (met name bij patiënten met een preëxis- tente broncho- spastische ziekte)*, respiratoir falen, hoesten*	
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride/ timololmaleaat oogdruppels zonder conserveer- middel, oplossing	dys- geusie				
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		nausea*		keelirritatie, droge mond*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusie, buikpijn, braken
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride/ timololmaleaat oogdruppels zonder conserveer- middel, oplossing				contactderma- titis, syndroom van Stevens- Johnson, toxische epidermale necrolyse	
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing				huiduitslag *	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				alopecia*, psoriasiforme huiduitslag of exacerbatie van psoriasis*	huiduitslag
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				systemische lupus erythematosus	myalgie
Nier- en urine- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride/ timololmaleaat oogdruppels zonder conserveer- middel, oplossing			urolithiase		

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		asthenie/ vermoeid- heid*			
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			asthenie/ vermoeid- heid*		

* Deze bijwerkingen werden ook waargenomen met dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel tijdens post-marketing ervaring.

** Aanvullende bijwerkingen zijn waargenomen met oftalmische bètablokkers en kunnen mogelijk optreden met Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel.

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 de mens door onbedoelde of opzettelijke inname van dorzolamide/timolol-bevattende oogdruppels met en zonder conserveermiddel.

Symptomen

Er zijn meldingen van onbedoelde overdosering met timololmaleaat-oogdruppels 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 tekenen en 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 elektrolytenpiegel 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 Stulln zonder conserveermiddel 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 Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel 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

Tot 15 maanden durende klinische studies zijn verricht om het IOD-verlagend effect van dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel 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 oogbaldruk 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 met conserveermiddel tweemaal daags sterker dan dat van monotherapie met 2 % dorzolamide driemaal daags of 0,5 % timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van de dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel 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 met conserveermiddel tweemaal daags is op verschillende meetpunten gedurende de dag aangetoond en dit effect hield bij langdurige toediening aan.

In een parallel, dubbelblind onderzoek, gecontroleerd met actieve behandeling bij 261 patiënten met verhoogde intra-oculaire druk ≥ 22 mmHg in één of beide ogen, had dorzolamide/timolol-oogdruppels zonder conserveermiddel een IOD-verlagend effect dat equivalent was aan dat van dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel. Het veiligheidsprofiel van dorzolamide/timolol-oogdruppels zonder conserveermiddel was vergelijkbaar met dat van dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel.

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 van 2 tot 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide of timolol monotherapie niet onder controle was dorzolamide/timolol-oogdruppels met conserveermiddel 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 met conserveermiddel 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 direct inwerken op het oog. Hierdoor zijn er substantieel lagere doses nodig en is er minder systemische blootstelling. 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 nierinsufficiëntie (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 blootstelling aan timolol na tweemaal daagse lokale toediening van timololmaleaat-oogdruppels 0,5 % bepaald. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na de ochtenddosis 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 dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat-bevattende oogdruppels 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 Stulln zonder conserveermiddel geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxyethylcellulose (4000 – 5000 mPa·s)

Mannitol

Natriumcitraat

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor verpakkingen voor éénmalig gebruik van 0,3 ml.

2 jaar voor verpakkingen voor éénmalig gebruik van 0,2 ml.

Na opening van de aluminium sachet niet langer dan 3 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De inhoud van een verpakking voor éénmalig gebruik is bestemd om na het openen onmiddellijk te worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dorzolamide + Timolol Stulln zonder conserveermiddel is afgevuld in transparante verpakkingen voor éénmalig gebruik van lage-dichtheid polyethyleen (LDPE). Twee strips van 5 verpakkingen voor éénmalig gebruik zijn samen verpakt in een sachet van gelamineerd aluminiumfolie.

Verpakkingen met 10, 20, 30, 50, 60, 100 of 120 verpakkingen voor éénmalig gebruik met elk 0,2 ml of 0,3 ml oplossing zijn verkrijgbaar.

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

Pharma Stulln GmbH

Werksstrasse 3

92551 Stulln

Duitsland

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

RVG 120553

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2019

Datum van laatste verlenging: 27 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 22 maart 2024