

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat dorzolamidehydrochloride overeenkomend met 20 mg dorzolamide.

Eén druppel bevat ongeveer 0,75 mg dorzolamide.

#### Hulpstof met bekend effect

Oogdruppels bevatten sporen van fosfaatbuffers

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik. Heldere, kleurloze tot bijna kleurloze, enigszins visceuze oplossing.

pH: Tussen 5,40 en 5,70

Osmolaliteit: Tussen 240 en 340 mOsmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing wordt geïndiceerd:

- als adjuvante therapie bij bètablokkers,
- als monotherapie bij patiënten die niet reageren op bètablokkers of bij wie bètablokkers zijn gecontraïndiceerd, bij de behandeling van verhoogde intra-oculaire druk bij:
  - oculaire hypertensie,
  - openkamerhoekglaucoom,
  - pseudo-exfoliatief glaucoom.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Bij gebruik als monotherapie is de dosis één druppel dorzolamide in de saccus conjunctivalis van het(de) aangetaste oog(ogen), drie keer per dag.

Bij gebruik als adjuvante therapie met een oftalmologische bètablokker is de dosis één druppel dorzolamide in de saccus conjunctivalis van het(de) aangetaste oog(ogen), twee keer per dag.

Als dorzolamide voor een ander oftalmologisch anti-glaucoommiddel wordt gesubstitueerd, moet het andere middel worden stopgezet na de juiste dosering op de ene dag, en dorzolamide worden gestart op de volgende dag.

Indien meer dan één lokaal oftalmologisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussentijd van minstens tien minuten worden toegediend.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd hun handen voor gebruik te wassen en te vermijden dat de tip van de verpakking in aanraking komt met het oog of het deel rond het oog.

Patiënten moeten tevens worden geïnstrueerd dat oculaire oplossingen, indien ze onjuist worden gehanteerd, besmet kunnen raken door gewone bacteriën waarvan bekend is dat ze oculaire infecties veroorzaken. Het gebruik van gecontamineerde oplossingen kan ernstige schade aan het oog en erop volgend verlies van gezichtsvermogen tot gevolg hebben.

Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat. De oplossing uit één individuele verpakking voor eenmalig gebruik moet onmiddellijk na opening worden gebruikt voor toediening in het(de) aangetaste oog(ogen). Gezien de steriliteit niet kan worden gehandhaafd nadat de individuele verpakking voor eenmalig gebruik is geopend, moet eventueel resterende inhoud onmiddellijk na toediening worden weggegooid. Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat voldoende oplossing voor beide ogen.

### *Pediatrische patiënten*

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten bij wie dorzolamide (geconserveerde formulering) drie keer per dag is toegediend. (Zie rubriek 5.1 voor informatie over pediatriese dosering)

### Wijze van toediening

1. Open het zakje dat de individuele verpakkingen voor eenmalig gebruik bevat.
2. Was eerst uw handen en breek dan één verpakking voor eenmalig gebruik van de strip af en draai deze aan de bovenkant open.
3. Houd uw hoofd achterover en trek uw onderste ooglid enigszins naar beneden tot er een 'zakje' tussen uw ooglid en het oog ontstaat.
4. Breng één druppel in het(de) aangetaste oog(ogen) aan, zoals voorgeschreven door uw arts.
5. 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.
6. Gooi de gebruikte verpakking voor eenmalig gebruik weg nadat u de druppels heeft ingebracht, zelfs als er nog oplossing in zit.
7. Bewaar de overige verpakkingen voor eenmalig gebruik in het zakje; de overige verpakkingen voor eenmalig gebruik moeten binnen 15 dagen na opening van het zakje worden gebruikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van dorzolamide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) of met hyperchloremische acidose. Gezien dorzolamide en zijn metabolieten voornamelijk door de nieren worden uitgescheiden, wordt dorzolamide daarom bij zulke patiënten gecontraïndiceerd.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er is geen onderzoek gedaan naar dorzolamide bij patiënten met leverinsufficiëntie en het dient daarom bij zulke patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Het beheer van patiënten met acuut geslotenkamerhoekglaucoom vereist therapeutische interventies ter aanvulling van oculaire hypotensieve middelen. Er is geen onderzoek gedaan naar dorzolamide bij patiënten met acuut geslotenkamerhoekglaucoom.

Dorzolamide bevat een sulfonamidogroep die ook voorkomt bij sulfonamiden en, hoewel lokaal toegediend, systemisch wordt geabsorbeerd. Daarom kunnen zich bij plaatselijke toediening dezelfde soorten ongewenste reacties voordoen die aan sulfonamiden worden toegeschreven, inclusief ernstige reacties zoals het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Indien zich tekenen

van ernstige reacties of hypersensitiviteit voordoen, moet het gebruik van deze preparatie worden stopgezet.

Therapie met oraal toegediende koolzuuranhydraseremmers is geassocieerd met urolithiase als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met een medische geschiedenis van nierstenen. Hoewel er bij dorzolamide geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is zelden urolithiase gemeld. Omdat dorzolamide een lokale koolzuuranhydraseremmer is die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met een medische geschiedenis van nierstenen tijdens het gebruik van dorzolamide een groter risico op urolithiase hebben.

Indien allergische reacties (bv. conjunctivitis en reacties van de oogleden) worden waargenomen, moet worden overwogen de behandeling stop te zetten.

Bij patiënten die een oraal toegediende koolzuuranhydraseremmer en dorzolamide krijgen bestaat potentieel een additief effect op de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming. De gelijktijdige toediening van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Bij patiënten met reeds bestaande, chronische hoornvliesdefecten en/of een medische geschiedenis van intra-oculaire chirurgie zijn tijdens het gebruik van dorzolamide oplossing multidosis (geconserveerde formulering) hoornvliesoedemen en onherstelbare hoornvliesdecompensaties gemeld. Bij zulke patiënten dient lokale dorzolamide met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Choroïdloslating gelijktijdig met oculaire hypotonie zijn gemeld na filtratieprocedures met toediening van waterige onderdrukkende therapieën.

Er is geen onderzoek gedaan naar Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing, bij patiënten die contactlenzen dragen.

#### Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek gedaan naar dorzolamide bij patiënten van minder dan 36 weken gestatieleeftijd en minder dan 1 week oud. Bij patiënten met significante onrijpheid van de niertubuli mag dorzolamide uitsluitend worden toegediend na zorgvuldige overweging van de risico-batenverhouding in verband met het mogelijke risico op metabole acidose.

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

Er zijn geen specifieke geneesmiddeleninteractiestudies met dorzolamide verricht.

Bij klinische studies werd dorzolamide gelijktijdig gebruikt met de volgende medicaties zonder bewijs van ongewenste interacties: timolol oogheelkundige oplossing, betaxolol oogheelkundige oplossing en systemische medicaties inclusief ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroidale ontstekingsremmers, inclusief aspirine, en hormonen (bijv. oestrogenen, insuline, thyroxine).

Tijdens glaucoomtherapie is nog niet volledig beoordeeld of er een associatie bestaat tussen dorzolamide en miotica en adrenerge agonisten.

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

#### Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of dorzolamide/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben uitscheiding van dorzolamide/metabolieten in de melk aangetoond. Er moet een beslissing worden genomen om op te houden met borstvoeden of op te houden met/zich te onthouden van de behandeling met Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing, waarbij het profijt van de

borstvoeding voor het kind en het profijt van de behandeling voor de vrouw tegen elkaar moeten worden afgewogen. Een risico voor pasgeboren baby's/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens over dieren suggereren niet dat behandeling met dorzolamide de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloedt. Gegevens over mensen ontbreken.

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

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wel aantasten.

### **4.8 Bijwerkingen**

In een dubbel gemaskeerd, met actieve behandeling (Dorzolamide oplossing multidosis) gecontroleerd, gekruist multiklinisch onderzoek over twee periodes met meerdere doses was het veiligheidsprofiel van Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing vergelijkbaar met dat van Dorzolamide multidosis oplossing.

Dorzolamide multidosis oplossing (geconserveerde formulering) werd bij meer dan 1400 personen geëvalueerd in gecontroleerde en ongecontroleerde klinische studies. Bij lange-termijn studies van 1108 patiënten behandeld met dorzolamide oplossing multidosis als monotherapie of als adjuvante therapie met een oftalmologische bètablokker waren de meest voorkomende oorzaken van het stopzetten van de behandeling geneesmiddelgerelateerde oculaire bijwerkingen bij ongeveer 3% van patiënten, voornamelijk conjunctivitis en ooglidreacties.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij dorzolamide tijdens klinische onderzoeken of tijdens gebruik na het op de markt brengen:

*[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  $< 1/1.000$ ), Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]*

#### **Zenuwstelselaandoeningen:**

Vaak: hoofdpijn

Zelden: duizeligheid, paresthesie

#### **Hartaandoeningen:**

Niet bekend: Hartkloppingen, tachycardie

#### **Oogaandoeningen:**

Zeer vaak: branderig en prikkend gevoel

Vaak: oppervlakkige keratitis punctata, scheuren, conjunctivitis, ooglidontsteking, jeuk aan het oog, irritatie van het ooglid, vertroebelde visus

Soms: iridocyclitis

Zelden: irritatie inclusief roodheid, pijn, korstvorming op het ooglid, voorbijgaande myopie (die verdween bij het stopzetten van de behandeling), hoornvliesoedeem, oculaire hypotonie, choroïdloslating na filtratiechirurgie

Niet bekend: 'vreemd-voorwerpgevoel' in het oog

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:**

Zelden: neusbloeding

Niet bekend: dyspneu

#### **Maagdarmstelselaandoeningen:**

Vaak: misselijkheid, bittere smaak

Zelden: keelirritatie, droge mond

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

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

**Nier- en urinewegaandoeningen:**

Zelden: urolithiase

**Bloedvataandoeningen:**

Niet bekend: hypertensie

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: asthenie/vermoeidheid

Zelden: hypersensitiviteit: tekenen en symptomen van lokale reacties (ooglidreacties) en systemische allergische reacties inclusief angio-oedeem, urticaria en pruritus, huiduitslag, kortademigheid, zelden bronchospasme

**Onderzoeken:**

Dorzolamide werd niet geassocieerd met klinisch significante electrolytenverstoringen.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

Bijwerkingen gemeld bij oogdruppels die fosfaat bevatten:

Zeer zelden zijn bij sommige patiënten met significant beschadigd hoornvlies, gevallen van hoornvliescalificatie gemeld, geassocieerd met het gebruik van oogdruppels die fosfaat bevatten.

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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar met betrekking tot menselijke overdosering door opzettelijke of onopzettelijke ingestie van dorzolamidehydrochloride.

Symptomen

Bij orale ingestie zijn de volgende symptomen gemeld: slaperigheid; lokale toepassing: misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormale dromen, en dysfagie.

Behandeling

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Er kunnen zich verstoorde elektrolytenhuishouding, ontwikkeling van een acidotische toestand, en mogelijke beïnvloeding van het centraal zenuwstelsel voordoen. Serumelectrolytenniveaus (met name kalium) en pH-niveaus in het bloed dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN****5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-glaucoompreparaten en miotica, Koolzuuranhydraseremmers, dorzolamide, ATC-code: S01EC03

Werkingsmechanisme

Koolzuuranhydrase (CA) is een enzym dat in veel weefsels van het lichaam, inclusief het oog, is te vinden. Bij mensen bestaat koolzuuranhydrase als een aantal isoenzymen, waarvan de actiefste het koolzuuranhydrase II (CA-II) is, dat voornamelijk is te vinden in rode bloedcellen (RBC's) maar ook in andere weefsels. De remming van koolzuuranhydrase in de processus ciliaris van het oog vermindert de afscheiding van kamerwater. Het resultaat is een reductie in intra-oculaire druk (IOD).

Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik bevat dorzolamidehydrochloride, een krachtige remmer van menselijke koolzuuranhydrase II. Na lokale oculaire toediening wordt verhoogde intra-oculaire druk, of die nu wel of niet geassocieerd is met glaucoom, door dorzolamide verlaagd. Verhoogde intra-oculaire druk is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van letsel van de nervus opticus en gezichtsvelddefect. Dorzolamide veroorzaakt geen pupilvernauwing en verlaagt intra-oculaire druk zonder bijwerkingen zoals nachtblindheid of accommodatiespasme. Dorzolamide heeft geen of minimaal effect op de polsslag of bloeddruk.

Lokaal aangebrachte bèta-adrenerge receptoragonisten verminderen tevens de IOD door de afscheiding van kamerwater te verminderen maar door middel van een ander werkingsmechanisme. Studies hebben uitgewezen dat wanneer dorzolamide wordt toegevoegd aan een lokale bètablokker er extra vermindering van the IOD wordt waargenomen; deze bevinding is consistent met de gemelde additieve effecten van bètablokkers en orale koolzuuranhydraseremmers.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Volwassen patiënten*

Bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie werd de werkzaamheid van dorzolamide drie keer per dag gegeven als monotherapie (uitgangswaarde IOD  $\geq$  23 mmHg) of twee keer per dag gegeven als adjuvante therapie tijdens gebruik van oftalmologische bètablokkers (uitgangswaarde IOP  $\geq$  22 mmHg) aangetoond in grootschalige klinische studies met een duur van maximaal één jaar. Het IOD-verlagende effect van dorzolamide als monotherapie en als adjuvante therapie werd gedurende de gehele dag aangetoond en dit effect werd gehandhaafd tijdens langetermijntoediening. De werkzaamheid tijdens monotherapie op lange termijn was vergelijkbaar met betaxolol and enigszins minder dan timolol. Bij gebruik als adjuvante therapie bij oftalmologische bètablokkers toonde dorzolamide extra IOD-verlaging aan vergelijkbaar met pilocarpine 2% vier keer per dag.

In een dubbel gemaskeerd, met actieve behandeling (Dorzolamide oplossing multidosis) gecontroleerd, gekruist multiklinisch onderzoek over twee periodes met meerdere doses bij 152 patiënten met verhoogde uitgangswaarde intraoculaire druk (uitgangswaarde IOD  $\geq$  22 mmHg) in één of beide ogen had Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing een IOD-verlagend effect equivalent aan dat van Dorzolamide oplossing multidosis. Het veiligheidsprofiel van Dorzolamide Brown & Burk zonder conserveermiddel 20 mg/ml oogdruppels, oplossing was vergelijkbaar met Dorzolamide oplossing multidosis.

#### Pediatrie patiënten

Een 3-maanden, dubbel gemaskeerde, met actieve behandeling gecontroleerde multicenter studie werd verricht bij 184 (122 voor dorzolamide) pediatrie patiënten van 1 week oud tot < 6 jaar oud met glaucoom of verhoogde intraoculaire druk (uitgangswaarde IOD  $\geq$  22 mmHg) om de veiligheid van Dorzolamide oplossing (geconserveerde formulering) te beoordelen bij lokale bediening drie keer per dag. Ongeveer de helft van de patiënten in beide behandelingsgroepen kregen een diagnose van aangeboren glaucoom; andere vaak voorkomende oorzaken waren het Sturge-Weber syndroom, iridocorneale mesenchymale dysgenese, afakische patiënten. De distributie volgens leeftijd en behandelingen in de monotherapiefase was als volgt:

	Dorzolamide 2 %	Timolol
Leeftijdscohort < 2 jaar	N = 56 Leeftijdsbereik: 1 tot 23 maanden	Timolol GS 0,25% N = 27 Leeftijdsbereik: 0,25 tot 22 maanden
Leeftijdscohort $\geq$ 2 - < 6 jaar	N = 66 Leeftijdsbereik: 2 tot 6 jaar	Timolol 0,50% N = 35 Leeftijdsbereik: 2 tot 6 jaar

In beide leeftijdscohorten kregen ongeveer 70 patiënten minstens 61 dagen behandeling en kregen ongeveer 50 patiënten 81-100 dagen behandeling.

Als de IOD onvoldoende was gecontroleerd op dorzolamide of timolol gelvormende oplossing monotherapie, werd een verandering aangebracht aan de open-label therapie overeenkomstig het volgende: 30 patiënten < 2 jaar werden overgeschakeld op gelijktijdige therapie met timolol gelvormende oplossing 0,25% daags en dorzolamide 2% drie keer per dag; 30 patiënten ≥ 2 jaar werden overgeschakeld op 2% dorzolamide/0,5% timolol vaste combinatie twee keer per dag.

In totaal heeft deze studie geen extra veiligheidsproblemen bij pediatrie patiënten uitgewezen: bij ongeveer 26% (20% in dorzolamide monotherapie) van pediatrie patiënten werd waargenomen dat zij geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen ondervonden, waarvan het grootste deel lokale, niet-ernstige oculaire bijwerkingen waren, zoals branderig en prikkend gevoel in de ogen, injectie- en oogpijn. Bij een klein percentage < 4% werd waargenomen dat zij hoornvliesoedeem of waas hadden. Lokale reacties leken qua frequency op comparator. Bij post-marketinggegevens werd metabole acidose gemeld bij zeer jonge patiënten vooral met nieronrijpheid/-insufficiëntie.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid bij pediatrie patiënten suggereren dat de gemiddelde afname in IOD waargenomen in de dorzolamidegroep vergelijkbaar was met de gemiddelde afname in IOD waargenomen in de timololgroep, zelfs als voor timolol een enigszins numeriek voordeel werd waargenomen.

Werkzaamheidsstudies op langere termijn (>12 weken) zijn niet beschikbaar.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers laat lokale toediening van dorzolamidehydrochloride toe dat de effecten van de werkzame stof rechtstreeks in het oog worden uitgeoefend bij aanzienlijk lagere doses en daarom met minder systemische blootstelling. Bij klinische onderzoeken met dorzolamide resulteerde dit in een vermindering van IOD zonder de zuurbaserverstoringen of wijzigingen in electrolyten karakteristiek voor orale koolzuuranhydraseremmers.

Bij lokale toediening bereikt dorzolamide de systemische circulatie. Ter beoordeling van het potentieel voor systemische koolzuuranhydraseremming na lokale toediening werden metingen uitgevoerd van de werkzame stof- en metabolietenconcentraties in rode bloedcellen (RBC's) en plasma- en koolzuuranhydraseremming in RBC's. Dorzolamide hoopt zich gedurende chronische dosering opeen in RBC's als gevolg van selectieve binding aan CA-II, terwijl uiterst lage concentraties van vrije werkzame stof in plasma worden gehandhaafd. De oorspronkelijke werkzame stof vormt een enkele N-desethylmetaboliet die CA-II minder krachtig remt dan de oorspronkelijke werkzame stof, maar ook een minder werkzaam isoenzym (CA-I) remt. De metaboliet hoopt zich ook opeen in RBC's waar het zich voornamelijk bindt aan CA-I. Dorzolamide bindt zich in geringe mate aan plasmaproteïnes (ongeveer 33%). Dorzolamide wordt grotendeels onveranderd in de urine uitgescheiden; de metaboliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Nadat de dosering is beëindigd wordt dorzolamide niet-lineair uit de RBC's gewassen, wat in eerste instantie resulteert in een snelle afname van de concentratie van de werkzame stof, gevolgd door een langzamere eliminatiefase met een halfwaarde van ongeveer vier maanden.

Toen dorzolamide oraal werd toegediend om de maximum systemische blootstelling na langetermijn lokale oculaire toediening te simuleren, werd binnen 13 weken steady state bereikt. Bij steady state was er vrijwel geen vrije werkzame stof of metaboliet in het plasma; CA-remming in RBC's was minder dan werd verwacht nodig te zijn voor een farmacologisch effect op de nierfunctie of de ademhaling. Soortgelijke farmacokinetische resultaten werden waargenomen na chronische, lokale toediening van dorzolamide.

Sommige oudere patiënten met nierinsufficiëntie (naar schatting CrCl 30-60 ml/min) hadden hogere metabolietenconcentraties in RBC's, maar geen significante verschillen in koolzuuranhydraseremming en er waren geen klinisch significante systemische bijwerkingen die rechtstreeks aan deze bevinding werden toegeschreven.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De voornaamste bevindingen bij dierenstudies met oraal toegediende dorzolamidehydrochloride waren gerelateerd aan de farmacologische effecten van systemische koolzuuranhydraseremming. Sommige van deze bevindingen waren soort-specifiek en/of het resultaat van metabole acidose. Bij konijnen waaraan maternotoxische doses dorzolamide geassocieerd met metabole acidose werden gegeven, werd misvorming van de wervellichamen waargenomen. Bij lacterende ratten werden afnames in de lichaamsgewichtstoename van jongen waargenomen. Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten waaraan dorzolamide voor en tijdens het paren werd gegeven.

Bij klinische studies ontwikkelden de patiënten geen tekenen van metabole acidose of serumelectrolytenveranderingen die kenmerkend zijn voor systemische CA-remming. Daarom wordt niet verwacht dat de in dierenstudies opgemerkte effecten worden waargenomen bij patiënten die een therapeutische dosis dorzolamide krijgen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxyethyl cellulose (E476)  
Mannitol (E421)  
Natriumcitraat (E331)  
Natriumhydroxide (E524) voor aanpassing van pH  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na eerste opening van het zakje: 15 dagen. Bewaren beneden 30 °C.

Eventuele ongebruikte verpakkingen voor eenmalig gebruik na die tijd weggooien.

De geopende verpakking voor eenmalig gebruik onmiddellijk na het eerste gebruik weggooien.

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

Bewaren beneden 30 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

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

0,2 ml in een lagedichtheidpolyetheenverpakking voor eenmalig gebruik in een aluminium zakje.

Verpakkingsgrootten:

10 x 0,2 ml (1 zakje met 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

15 x 0,2 ml (1 zakje met 15 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

30 x 0,2 ml (2 zakjes met 15 verpakkingen voor eenmalig gebruik of 3 zakjes met 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

50 x 0,2 ml (5 zakjes met 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

60 x 0,2 ml (4 zakjes met 15 verpakkingen voor eenmalig gebruik of 6 zakjes met 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

90 x 0,2 ml (6 zakjes met 15 verpakkingen voor eenmalig gebruik of 9 zakjes met 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

120 x 0,2 ml (8 zakjes met 15 verpakkingen voor eenmalig gebruik of 12 zakjes met 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Brown & Burk IR Ltd  
22 Northumberland Road  
Ballsbridge  
Dublin 4  
Ierland

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

RVG 126313

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.8: 21 januari 2023