

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Odyrtim 20 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat dorzolamidehydrochloride overeenkomend met 20 mg dorzolamide en timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol.

Elke druppel bevat dorzolamidehydrochloride overeenkomend met 0,62 mg dorzolamide en timololmaleaat overeenkomend met 0,16 mg timolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in een verpakking met een enkelvoudige dosis.
Heldere, kleurloze tot bijna kleurloze, licht viskeuze oplossing.
pH: 5,0-6,0; osmolaliteit: 260-340 mOsmol/kg H₂O.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Odyrtim is geïndiceerd voor de behandeling van een verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-kamerhoek-glaucoom of pseudo-exfoliatieglaucoom als monotherapie met een topicale bètablokker niet voldoende is.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis is één druppel Odyrtim tweemaal daags in (de conjunctivale zak 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 worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Als er nog een ander topicale oftalmisch middel wordt gebruikt, moeten Odyrtim en het andere middel worden toegediend met minstens tien minuten ertussen.

Dit geneesmiddel is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat. De oplossing uit een afzonderlijke verpakking met een enkelvoudige dosis moet meteen na

opening worden gebruikt voor toediening in het/de aangedane oog/ogen. Omdat de inhoud na opening van de afzonderlijke verpakking met een enkelvoudige dosis niet steriel blijft, moet eventueel resterende inhoud direct na toediening weggegooid worden.

Patiënten moeten erop gewezen worden om vóór gebruik hun handen te wassen en te vermijden dat de verpakking in contact komt met het oog of omringende structuren, omdat dit letsel aan het oog kan veroorzaken.

Patiënten moeten er ook op gewezen worden dat verkeerd gebruik ertoe kan leiden dat oplossingen voor oculair gebruik besmet raken met vaak voorkomende bacteriën waarvan bekend is dat ze ooginfecties kunnen veroorzaken. Gebruik van besmette oplossingen kan tot ernstige schade aan het oog en vervolgens tot verlies van het gezichtsvermogen leiden.

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 de lokale activiteit.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Odyrtim is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van asthma bronchiale, of ernstige chronische obstructieve longziekte.
- sinusbradycardie, sick sinus-syndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet gereguleerd door een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock.
- ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) <30 ml/min) of hyperchloremische acidose.

De bovengenoemde contra-indicaties zijn gebaseerd op de bestanddelen en zijn niet uniek voor de combinatie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculaire/respiratoire reacties

Net als andere lokaal toegediende oftalmische middelen wordt timolol systemisch geabsorbeerd. Door het bèta-adrenerge bestanddeel timolol kunnen dezelfde soorten cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als waargenomen bij systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topicale intraoculaire toediening is lager dan na systemische toediening. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen:

Bij patiënten met cardiovasculaire ziekten (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal angina pectoris en hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet behandeling met andere werkzame stoffen overwogen worden.

Patiënten met cardiovasculaire ziekten moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

Vanwege hun negatieve effect op de geleidingstijd mogen bètablokkers uitsluitend met voorzichtigheid worden toegediend 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 de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud).

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na toediening van sommige bètablokkers voor intraoculair gebruik.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Odyrtim bij patiënten met een lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en alleen als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Leverfunctiestoornis

De combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat is niet bestudeerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis, daarom moet Odyrtim bij dergelijke patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oftalmische middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidogroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt. Daarom kunnen bij topicale 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 ernstige reacties of overgevoeligheid voordoen, moet het gebruik van dit preparaat worden stopgezet.

Plaatselijke oculaire bijwerkingen, vergelijkbaar met die worden waargenomen met dorzolamidehydrochloride-oogdruppels, zijn gezien met dit geneesmiddel. Als dergelijke reacties optreden, moet stopzetting van Odyrtim worden overwogen.

Tijdens 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 kunnen ze mogelijk niet reageren op de gebruikelijke doses adrenaline om een anafylactische reactie te behandelen.

Gelijktijdige behandeling

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer timolol wordt toegediend aan patiënten die al een systemische bètablokker gebruiken. De respons moet bij deze patiënten nauwlettend in de gaten worden gehouden. Het gebruik van twee topicale bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Stopzetting van de behandeling

Als bij patiënten met een coronaire hartziekte stopzetting van timolol voor intraoculair gebruik vereist is, moet de behandeling net als met systemische bètablokkers geleidelijk worden afgebouwd.

Aanvullende effecten van bètablokkade

Hypoglykemie/diabetes:

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontane hypoglykemie kunnen krijgen of aan 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

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig worden behandeld.

Anesthesie tijdens chirurgie

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

Behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

Aanvullende effecten van koolzuuranhydraseremming

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is gepaard gegaan met urolithiase als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er bij de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleïne (met conserveermiddel) geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiase af en toe gemeld. Omdat Odyrtim een topicale koolzuuranhydraseremmer bevat die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op urolithiase hebben tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Overige

Bij de behandeling van patiënten met acute kamerhoekblok-glaucoom zijn naast oogdrukverlagende middelen nog andere therapeutische interventies nodig. Dit geneesmiddel is niet bestudeerd bij patiënten met acute kamerhoekblok-glaucoom.

Bij patiënten met reeds bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intraoculaire 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. Als Odyrtim aan deze groepen patiënten wordt voorgeschreven, moeten de nodige voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

Choroïdloslating is gemeld bij toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Net als met het gebruik van andere geneesmiddelen tegen glaucoom is bij sommige patiënten na langdurige behandeling een verminderde reactie op timololmaleaat voor oculair gebruik gemeld. In klinisch onderzoek waarin 164 patiënten minstens drie jaar zijn gevolgd, is echter na aanvankelijke stabilisering geen significant verschil in gemiddelde intraoculaire druk waargenomen.

Gebruik van contactlenzen

De combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat is niet bestudeerd 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 naar interacties tussen geneesmiddelen en de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat uitgevoerd.

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

Er bestaat een kans op additieve effecten met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer een oplossing met intraoculaire bètablokkers gelijktijdig wordt toegediend met orale calciumkanaalblockers, geneesmiddelen die catecholaminedepletie veroorzaken of bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine, narcotica en monoamineoxidase (MAO)-remmers.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) is gemeld bij gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Hoewel de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat (met conserveermiddel) 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 antidiabetica versterken.

Orale bèta-adrenerge blokkers kunnen de reboundhypertensie die na stopzetten van clonidine kan optreden, verergeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Odyrtim mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Dorzolamide

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over blootstelling tijdens zwangerschappen beschikbaar. Bij voor drachtige konijnen toxische doses veroorzaakte dorzolamide teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Timolol

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

Epidemiologisch onderzoek heeft geen misvormende effecten laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers. Daarnaast zijn bij neonaten tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) waargenomen wanneer bètablokkers werden toegediend tot aan de geboorte. Als Odyrtim tot de geboorte wordt toegediend, moet de neonat de eerste dagen van zijn/haar leven zorgvuldig worden gevolgd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dorzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten die dorzolamide kregen, werden verminderingen in de lichaamsgewichtstoename van de nakomelingen waargenomen.

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat de hoeveelheden in de moedermelk voldoende zijn om klinische symptomen van bètablokkade bij de zuigeling te veroorzaken. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2. Als behandeling met Odyrtim nodig is, 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 naar 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 bedienen.

4.8. Bijwerkingen

In een klinisch onderzoek naar de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat zonder conserveermiddel kwamen de waargenomen bijwerkingen overeen met de bijwerkingen die eerder met dezelfde combinatie van dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat met conserveermiddel werden gemeld.

In klinisch onderzoek zijn 1.035 patiënten met de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat met conserveermiddel behandeld. Bij ongeveer 2,4% van al deze patiënten werd de behandeling stopgezet vanwege lokale oculaire bijwerkingen; bij ongeveer 1,2% van alle patiënten werd de behandeling stopgezet vanwege lokale bijwerkingen die wezen op een allergie of overgevoeligheid (zoals ooglidontsteking en conjunctivitis).

In een dubbelblind, vergelijkend onderzoek met herhaalde doses is aangetoond dat de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat zonder conserveermiddel een veiligheidsprofiel heeft dat vergelijkbaar is met de respectieve combinatie met conserveermiddel.

Net als andere lokaal toegediende oogmedicatie wordt timolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topicale intraoculaire toediening is lager dan na systemische toediening.

De volgende bijwerkingen zijn met de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat (zonder conserveermiddel) of met een van de bestanddelen ervan in klinische onderzoeken of postmarketing gemeld:

[Zeer vaak: ($\geq 1/10$), vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Immuunsysteemstoornissen	dorzolamidehydrochloride + timololmaleaat (zonder conserveermiddel) oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, huiduitslag, anafylaxie	
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde huiduitslag, anafylaxie	pruritus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing					hypoglykemie
Psychische stoornissen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			depressie*	insomnie*, nachtmerries*, geheugenverlies	hallucinatie
Zenuwstelselstoornissen	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*		duizeligheid*, paresthesie*	
	timololmaleaat oogdruppels,		hoofdpijn*	duizeligheid*, syncope*	paresthesie*, toename van tekenen en	

	oplossing				symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebrovasculair accident*, cerebrale ischemie	
Oogaandoeningen	dorzolamidehydrochloride + timololmaleaat (zonder conserveermiddel) oogdruppels, oplossing	branderig en stekend gevoel	conjunctiva injectie, wazig zien, cornea-erosie, oogjeuk, tranende ogen			
	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		ooglidontsteking*, ooglidirritatie*	iridocyclitis*	irritatie waaronder roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaande myopie (die verdween bij stopzetting van de behandeling), cornea-oedeem*, oculaire hypotonie*, choroïdloslating (na filtratieoperatie)*	gevoel van corpus alienum in het oog
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing		tekenen en symptomen van oculaire irritatie waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde cornea-gevoeligheid, en droge ogen*	visuele stoornissen waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)*	ptose, diplopie, choroïdloslating na filtratieoperatie* (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik 4.4)	jeuk, tranende ogen, roodheid, wazig zien, cornea-erosie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tinnitus	
Hartaandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			bradycardie*	borstkaspijn*, hartklopping*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok	atrioventriculair blok, hartfalen
	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing					hartkloppingen, tachycardie
Bloedvataandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*	
	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing					hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dorzolamidehydrochloride + timololmaleaat (zonder conserveermiddel) oogdruppels, oplossing		sinusitis		kortademigheid, respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme	
	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing				bloedneus*	dyspneu
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			dyspneu*	bronchospasme (met name bij patiënten met reeds bestaande bronchospastische ziekte)*, respiratoir falen, hoesten*	
Maagdarmstelselaandoeningen	dorzolamidehydrochloride + timololmaleaat	dysgeusie				

	(zonder conserveermiddel) oogdruppels, oplossing					
	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		nausea*		keelirritatie, droge mond*	
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusie, buikpijn, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	dorzolamidehydrochloride + timololmaleaat (zonder conserveermiddel) oogdruppels, oplossing				contactdermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse	
	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing				huiduitslag*	
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				alopecie*, psoriaforme huiduitslag of exacerbatie van psoriasis*	huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				gegeneraliseerde lupus erythematosus	myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	dorzolamidehydrochloride + timololmaleaat (zonder conserveermiddel) oogdruppels, oplossing			urolithiase		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		asthenie/ vermoeidheid*			
	timololmaleaat			asthenie/		

	oogdruppels, oplossing			vermoeidheid*		
--	---------------------------	--	--	---------------	--	--

*Deze bijwerkingen werden ook waargenomen met de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat (met conserveermiddel) tijdens postmarketingervaring.

**Additionele bijwerkingen zijn gezien met bètablokkers voor intraoculair gebruik en kunnen mogelijk optreden met de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat (zonder conserveermiddel) oogdruppels, oplossing.

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 onopzettelijke of opzettelijke inname van de producten dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat zonder of met conserveermiddel.

Symptomen

Er zijn meldingen van onopzettelijke overdosering met timololmaleaat voor intraoculair gebruik die leidden tot systemische effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten die met systemische bèta-adrenerge blokkers worden gezien, zoals duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid, bradycardie, bronchospasme en hartstilstand. De vaakst voorkomende tekenen en symptomen die bij overdoseringen van dorzolamide te verwachten zijn, zijn een elektrolytevenwichtstoornis, ontstaan van een acidotische toestand en mogelijk effecten op het centrale zenuwstelsel.

Er is slechts beperkte informatie over overdosering door onopzettelijke of opzettelijke inname van dorzolamidehydrochloride bij mensen beschikbaar. Bij orale inname is slaperigheid gemeld. Bij topicale toediening zijn de volgende verschijnselen gemeld: nausea, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormale 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 is gebleken dat timolol niet gemakkelijk dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologica; antiglaucompreparaten en miotica; bètablokkers; timolol, combinatie, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Odyrtim bestaat uit twee componenten: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Elk van deze twee componenten verlaagt een verhoogde intraoculaire druk door de afscheiding van kamerwater te verminderen, maar doen dit via een verschillend werkingsmechanisme.

Dorzolamidehydrochloride is een krachtige remmer van humaan 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 intraoculaire druk verlaagt staat momenteel niet vast, hoewel een onderzoek met fluoresceïne en onderzoeken met tonografie uitwijzen dat de werking voornamelijk verband kan houden met een verminderde vorming van kamerwater. In sommige onderzoeken is echter ook een geringe toename van de uitstroom waargenomen. Het gecombineerde effect van deze twee geneesmiddelen leidt tot een additionele verlaging van de intraoculaire druk (IOD) in vergelijking met toediening van de componenten afzonderlijk.

Na topicale toediening verlaagt de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat de verhoogde intraoculaire druk, al dan niet in samenhang met glaucoom. Een verhoogde intraoculaire druk is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van oogzenuwbeschadiging en glaucomateus gezichtsveldverlies. Deze combinatie van werkzame stoffen vermindert de intraoculaire druk zonder de vaak voorkomende bijwerkingen bij gebruik van miotica zoals nachtblindheid, accommodatiespasmen en pupilvernauwing.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

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

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

Pediatrische patiënten

Er is een 3 maanden durend, gecontroleerd onderzoek uitgevoerd, met als hoofddoel het documenteren van de veiligheid van 2% dorzolamidehydrochloride oplossing voor oculair gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar. In een open-label fase van dit onderzoek kregen 30 patiënten tussen de 2 en 6 jaar bij wie de IOD niet voldoende onder controle was met dorzolamide of timolol als monotherapie, de combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat (met conserveermiddel). De werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaaldaagse toediening van de combinatie dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat (met conserveermiddel) over het algemeen goed verdragen; 19 patiënten voltooiden de behandelingsperiode en 11 patiënten stopten vanwege een operatieve ingreep, verandering in medicatie of om andere redenen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Dorzolamidehydrochloride

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers kan bij topicale toediening van dorzolamidehydrochloride de werkzame stof bij aanzienlijk lagere doses en daarom met minder systemische blootstelling zijn effect direct in het oog uitoefenen. In klinische onderzoeken leidde dit tot een verlaging van de IOD zonder de zuurbaserverstoringen of veranderingen in de elektrolytenhuishouding die bij orale koolzuuranhydraseremmers gezien worden.

Bij lokale toepassing bereikt dorzolamide de systemische circulatie. Om de kans op systemische koolzuuranhydraseremming na topicale toediening te beoordelen, werden de concentraties van de werkzame stof en metabolieten in de rode bloedcellen (RBC's) en het plasma en de koolzuuranhydraseremming in RBC's gemeten. Bij chronische toediening treedt er accumulatie van dorzolamide in RBC's op als gevolg van 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-metabooliet die CA-II minder krachtig remt dan de werkzame moederstof, maar ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metabooliet cumuleert ook in RBC's, waar deze zich voornamelijk aan CA-I bindt. Dorzolamide bindt matig aan plasma-eiwitten (ongeveer 33%). Dorzolamide wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden; de metabooliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Na stopzetting van de toediening is de eliminatie van dorzolamide uit RBC's non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de concentratie van de werkzame stof leidt, gevolgd door een tragere eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer vier maanden.

Wanneer dorzolamide oraal werd toegediend om de maximale systemische blootstelling na langdurige topicale toediening in het oog te simuleren, werd binnen 13 weken de *steady state* bereikt. Bij *steady state* was er vrijwel geen vrije werkzame stof of metabooliet in het plasma; de CA-remming in RBC's was minder dan de remming die naar verwachting nodig zou zijn voor een farmacologisch effect op de nierfunctie of de ademhaling. Vergelijkbare farmacokinetische resultaten werden waargenomen na chronische topicale toediening van dorzolamidehydrochloride. Bij sommige oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte CrCl 30-60 ml/min) waren de concentraties metabolieten in RBC's hoger, 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 proefpersonen werd de systemische blootstelling aan timolol na tweemaaldaagse topicale toediening van de timololmaleaat-oplossing voor oculair gebruik 0,5% bepaald. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na toediening 's ochtends was 0,46 ng/ml en na toediening 's middags 0,35 ng/ml.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Dorzolamide

Bij voor drachtige konijnen toxische doses dorzolamide, geassocieerd met metabole acidose, werden misvormingen van de wervellichamen waargenomen.

Timolol

In onderzoek bij dieren is geen teratogeen effect aangetoond.

Daarnaast werden bij dieren die lokaal werden behandeld met de dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat oplossing voor oculair gebruik of met gelijktijdig toegediende dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat geen bijwerkingen aan de ogen waargenomen. Bij onderzoek *in vitro* en *in vivo* met elk van de componenten werd geen mutageen potentieel gevonden. Daarom worden bij therapeutische doses Odyrtim geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Natriumcitraat (E331)

Hydroxyethylcellulose (E1525)

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

Zoutzuur, geconcentreerd (E507) (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van het sachet: 30 dagen.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De verpakking in het sachet bewaren ter bescherming tegen licht.

Na de eerste keer openen: Bewaar de verpakkingen met een enkelvoudige dosis in het sachet.

Na opening van de verpakking met een enkelvoudige dosis: onmiddellijk gebruiken en de verpakking met een enkelvoudige dosis na gebruik weggooien.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen (LDPE) met een enkelvoudige dosis, gevuld met 0,2 ml oplossing. De verpakkingen zitten in polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen sachets met 5, 10 of 15 verpakkingen met een enkelvoudige dosis.

Verpakkingen met 10, 20, 30, 60, 90, 100 of 120 verpakkingen met een enkelvoudige dosis.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

De dosis is één druppel Odyrtim tweemaal daags in (de conjunctivale zak van) het/de aangedane oog/ogen.

Zorg ervoor dat de verpakking met een enkelvoudige dosis niet in contact komt met het oog of het omliggende gebied. Dit kan letsel aan uw oog veroorzaken. De verpakking kan ook besmet raken met bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken die leiden tot ernstige beschadiging van het oog, en zelfs verlies van het gezichtsvermogen. Om besmetting van de oogdruppeloplossing te voorkomen, moet vóór elk gebruik een nieuwe verpakking met een enkelvoudige dosis worden geopend; elke verpakking bevat voldoende oplossing voor beide ogen indien Odyrtim in beide ogen moet worden toegediend.

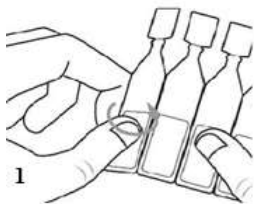
Gooi de geopende verpakking met eventuele overgebleven inhoud onmiddellijk na gebruik weg.

Gebruiksaanwijzing

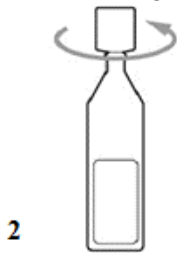
Open het sachet met daarin de verpakkingen met een enkelvoudige dosis. De patiënten moeten het advies krijgen de datum van eerste opening op het sachet te schrijven.

Elke keer dat Odyrtim wordt gebruikt

1. Was uw handen.
2. Open de verpakking en haal een verpakking uit het sachet. Breek één verpakking met een enkelvoudige dosis van de strip (zie afbeelding 1).



3. Plaats de resterende strip terug in het sacht.
4. Draai de dop en trek eraan om deze van het lichaam van de verpakking te verwijderen (zie afbeelding 2).



5. Houd de verpakking tussen uw duim en wijsvinger. Het uiteinde van de verpakking mag niet meer dan 5 mm boven de rand van uw wijsvinger uitsteken.
6. Buig uw hoofd naar achteren of ga liggen. Plaats uw hand op uw voorhoofd. Uw wijsvinger moet ter hoogte van uw wenkbrauw komen of op de rug van uw neus rusten. Kijk naar boven. Trek met de andere hand het onderste ooglid naar beneden. **Zorg ervoor dat geen enkel gedeelte van de verpakking in contact komt met uw oog of het omliggende gebied.** Knijp zachtjes in de verpakking zodat er één druppel in de ruimte tussen het ooglid en het oog valt (zie afbeelding 3). Knipper niet met uw ogen als u de druppel in uw oog laat vallen. Elke verpakking met een enkelvoudige dosis bevat voldoende oplossing voor beide ogen.



7. Sluit uw oog en druk ongeveer twee minuten op de binnenhoek van het oog. Dit helpt om verspreiding van het geneesmiddel in de rest van het lichaam tegen te houden (zie afbeelding 4).



8. Veeg eventuele overtollige oplossing van de huid rond het oog weg.

Als de patiënt is geadviseerd druppels in beide ogen te gebruiken, moeten stap 5 tot en met 8 worden herhaald voor het andere oog.

Na het indruppelen van het/de oog/ogen moet de verpakking met een enkelvoudige dosis worden weggegooid, ook als er nog oplossing is achtergebleven, om besmetting van de conserveermiddelvrije oplossing te voorkomen.

Bewaar de resterende verpakkingen in het sachet; de resterende verpakkingen moeten binnen 30 dagen na opening van het sachet worden gebruikt. Als er 30 dagen na opening van het sachet nog verpakkingen over zijn, moeten ze veilig worden weggegooid en moet een nieuw sachet worden geopend.

Het is belangrijk de patiënten te informeren de oogdruppels te blijven gebruiken zoals voorgeschreven.

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

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
GR-145 64 Kifisia
Griekenland

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

RVG 131746

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST