

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Odyral 20 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat dorzolamidehydrochloride overeenkomend met 20 mg dorzolamide. Elke druppel bevat dorzolamidehydrochloride overeenkomend met 0,95 mg dorzolamide.

Hulpstof met bekend effect: Dit middel bevat 0,0144 mg fosfaten in elke verpakking voor eenmalig gebruik, overeenkomend met 0,072 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik.
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.
pH: 5,0-6,0; osmolaliteit: 270-330 mOsmol/kg H₂O.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Odyral is geïndiceerd:

- als aanvullende behandeling bij bètablokkers,
- als monotherapie bij patiënten die niet reageren op bètablokkers of bij wie bètablokkers gecontra-indiceerd zijn, bij de behandeling van een verhoogde intraoculaire druk bij:
 - oculaire hypertensie,
 - openkamerhoekglaucoom,
 - pseudo-exfoliatief glaucoom.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Bij gebruik als aanvullende behandeling bij een oogheeskundige bètablokker is de dosering tweemaal daags één druppel dorzolamide in de conjunctivale zak van het/de aangedane oog/ogen.

Als dorzolamide wordt gebruikt als vervanging voor een ander oogheeskundig anti-glaucoom middel, moet het gebruik van het andere middel na een juiste toediening

op de ene dag worden stopgezet en moet de behandeling met dorzolamide op de volgende dag worden begonnen.

Als er meer dan één topisch oogheelkundig geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met minstens tien minuten ertussen worden toegediend.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden vóór gebruik en dat ze moeten vermijden dat het topje van de verpakking in aanraking komt met het oog of de omliggende structuren.

Patiënten moeten er ook op gewezen worden dat verkeerd gebruik ertoe kan leiden dat oplossingen voor oculair gebruik besmet kunnen 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.

Odyral is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat. De oplossing uit een afzonderlijke verpakking voor eenmalig gebruik moet meteen na opening worden gebruikt voor toediening in het/de aangedane oog/ogen. Omdat de inhoud na opening van de afzonderlijke verpakking voor eenmalig gebruik niet steriel blijft, moet eventueel resterende inhoud direct na toediening weggegooid worden. Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat voldoende oplossing voor beide ogen.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Om mogelijke systemische absorptie te verminderen, wordt aanbevolen om de traanzak gedurende ongeveer 2 minuten ter hoogte van de mediale canthus dicht te drukken (punctale occlusie). Dit dient onmiddellijk na de instillatie van elke druppel te gebeuren. Overtollig uit het oog lopend product dient onmiddellijk van het gezicht te worden verwijderd.

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.

4.3. Contra-indicaties

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

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Bij de behandeling van patiënten met acuut kamerhoekblok-glaucoom zijn naast oogdrukverlagende middelen nog andere therapeutische interventies nodig. Dorzolamide is niet onderzocht bij patiënten met acuut kamerhoekblok-glaucoom.

Dorzolamide bevat een sulfonamidegroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt en die ondanks topische toediening systemisch wordt opgenomen. Daarom kunnen bij topische toediening dezelfde soorten bijwerkingen die aan sulfonamiden zijn toe te schrijven optreden, 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.

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is gepaard gegaan met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoren, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er bij dorzolamide geen zuur-baseverstoren zijn waargenomen, is af en toe urolithiasis gemeld. Omdat dorzolamide een topische koolzuuranhydraseremmer is die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op urolithiasis hebben tijdens het gebruik van dorzolamide.

Als allergische reacties (bijv. conjunctivitis en ooglidreacties) worden waargenomen, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer en dorzolamide krijgen, kunnen de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming versterkt worden. Gelijktijdige toediening van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Bij patiënten met reeds bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intraoculaire chirurgie zijn tijdens het gebruik van meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing (met conserveermiddel) cornea-oedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld. Bij deze patiënten moet topische dorzolamide met voorzichtigheid worden gebruikt.

Choroïd-loslating met gelijktijdige oculaire hypotonie is gemeld na filtratieprocedures met toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen.

Odyral is niet onderzocht bij patiënten die contactlenzen dragen.

Pediatrie patiënten

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

Odyral bevat fosfaten

Dit middel bevat 0,0144 mg fosfaten in elke verpakking voor eenmalig gebruik, overeenkomend met 0,072 mg/ml. Calcificatie van de cornea waarvoor een corneatransplantatie nodig is om het gezichtsvermogen te herstellen is gemeld voor patiënten die werden behandeld met oogheelkundige preparaten die fosfaten bevatten, zoals Odyral. Bij het eerste teken van calcificatie van de cornea dient het geneesmiddel te worden stopgezet en dient de patiënt te worden overgezet op een fosfaatvrij preparaat.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar specifieke geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met dorzolamide.

In klinisch onderzoek is dorzolamide gelijktijdig met de volgende geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: timolol oplossing voor oculair gebruik, betaxolol oplossing voor oculair gebruik en systemische geneesmiddelen waaronder ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroidale ontstekingsremmers waaronder aspirine, en hormonen (bijv. oestrogeen, insuline, thyroxine).

Het verband tussen dorzolamide en miotica en adrenerge agonisten is niet volledig geëvalueerd gedurende glaucoomtherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of dorzolamide/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van dorzolamide/metabolieten in melk aangetoond. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Odyral moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek wijzen niet op een effect van de behandeling met dorzolamide op de vruchtbaarheid van vrouwtjes en mannetjes. Gegevens bij mensen ontbreken.

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 duizeligheid en visusstoornissen, kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

In een dubbelblind, met actieve behandeling (meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing) gecontroleerd, cross-over multiklinisch onderzoek met meerdere doses in twee perioden, was het veiligheidsprofiel van dorzolamidehydrochloride oogdruppels, conserveermiddelvrije oplossing vergelijkbaar met dat van meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing.

Meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing (met conserveermiddel) werden geëvalueerd bij meer dan 1.400 personen in gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken. In langdurige onderzoeken bij 1.108 patiënten die werden behandeld met meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing als monotherapie of als adjuvans bij een bètablokker voor oculair gebruik, was de vaakst voorkomende oorzaak van stopzettingen van de behandeling geneesmiddelgerelateerde oculaire bijwerkingen bij ongeveer 3% van de patiënten, voornamelijk conjunctivitis en reacties aan het ooglid.

Gedurende klinisch onderzoek of postmarketing ervaring zijn de volgende bijwerkingen gemeld met dorzolamide:

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

Systeem/orgaanklas se (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen:		hoofdpijn		duizeligheid, paresthesie	
Oogaandoeningen:	branden en prikken	oppervlakkige keratitis punctata, tranen, conjunctivitis, ooglidontsteking, jeuk aan het oog, ooglidirritatie, wazig zien	iridocyclitis	irritatie waaronder roodheid, pijn, korstjes op de oogleden, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea-oedeem, oculaire hypotonie, choroïd-loslating na een filtratieoperatie	gevoel van corpus alienum in het oog
Hartaandoeningen:					hartkloppingen, tachycardie
Bloedvataandoeningen:					hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:				bloedneus	dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen:		nausea, bittere smaak		keelirritatie, droge mond	
Huid- en onderhuidaandoeningen:				contactdermatitis, Stevens-Johnson- syndroom, toxische epidermale necrolyse	

Nier- en urinerwegaandoeningen:				urolithiase	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:		asthenie/vermoeidheid		overgevoeligheid: tekenen en symptomen van lokale reacties (ooglidreacties) en systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria en pruritus, huiduitslag, kortademigheid, zelden bronchospasme	

Onderzoeken:

Het gebruik van dorzolamide ging niet gepaard met klinisch relevante verstoringen van de elektrolytenbalans.

Er is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van corneacalcificatie bij het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijke beschadiging van het hoornvlies.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9. Overdosering

Er is slechts beperkte informatie over overdosering door onopzettelijke of opzettelijke inname van dorzolamidehydrochloride bij mensen beschikbaar.

Symptomen

Bij orale inname zijn de volgende verschijnselen gemeld: somnolentie; topische toediening: nausea, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormale dromen en dysfagie.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologische middelen; antiglaucoompreparaten en miotica; koolzuuranhydraseremmers; dorzolamide, ATC code: S01EC03

Werkingsmechanisme

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

Odyral als enkelvoudige dosis bevat dorzolamidehydrochloride, een krachtige remmer van humaan koolzuuranhydrase II. Na topische oculaire toediening verlaagt dorzolamide de verhoogde intraoculaire druk, ongeacht of deze met glaucoom samenhangt. Een verhoogde intraoculaire druk is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van schade aan de nervus opticus en gezichtsveldverlies. Dorzolamide veroorzaakt geen pupilvernauwing en vermindert de intraoculaire druk zonder bijwerkingen zoals nachtblindheid of accommodatiespasme. Dorzolamide heeft nauwelijks of geen effect op de hartfrequentie of de bloeddruk.

Topisch toegepaste bèta-adrenerge blokkers verlagen de IOD ook door de afscheiding van kamerwater te verminderen, maar via een ander werkingsmechanisme. In onderzoek is aangetoond dat wanneer dorzolamide wordt toegevoegd aan een topische bètablokker, er een additieve verlaging van de IOD wordt waargenomen; deze bevinding komt overeen met de gemelde additieve effecten van bètablokkers en orale koolzuuranhydraseremmers.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

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

In een dubbelblind, met actieve behandeling (meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing) gecontroleerd, cross-over multiklinisch onderzoek met meerdere doses in twee perioden bij 152 patiënten met een verhoogde intraoculaire uitgangsdruk (uitgangswaarde IOD ≥ 22 mmHg) in één of beide ogen, had dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing zonder conserveermiddel een IOD-verlagend effect dat overeenkwam met dat van

meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing. Het veiligheidsprofiel van dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing zonder conserveermiddel was vergelijkbaar met dat van meerdere doses dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing.

Pediatrische patiënten

Een 3 maanden durend, dubbelblind, met actieve behandeling gecontroleerd multicentrisch onderzoek is verricht bij 184 (122 voor dorzolamide) kinderen in de leeftijd van 1 week tot <6 jaar met glaucoom of een verhoogde intraoculaire druk (uitgangswaarde IOD >22

mmHg) ter beoordeling van de veiligheid van dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing (met conserveermiddel) bij topische toediening driemaal daags. Bij ongeveer de helft van de patiënten in beide behandelingsgroepen werd congenitaal glaucoom vastgesteld; andere vaak voorkomende etiologieën waren Sturge-Weber-syndroom, iridocorneale mesenchymale dysgenese en afakie. De verdeling van de 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 >2 - <6 jaar	N=66 Leeftijdsbereik: 2 tot 6 jaar	Timolol 0,50% N=35 Leeftijdsbereik: 2 tot 6 jaar

In beide leeftijdscohorten werden ongeveer 70 patiënten ten minste 61 dagen en ongeveer 50 patiënten ten minste 81-100 dagen behandeld.

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

Over het geheel genomen bracht dit onderzoek geen aanvullende veiligheidskwesties bij kinderen aan het licht: bij ongeveer 26% (20% bij dorzolamide als monotherapie) van de kinderen werden geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen waargenomen, waarvan de meeste lokale, niet-ernstige effecten aan het oog waren, zoals een brandend en prikkend gevoel in het oog, injectie- en oogpijn. Bij een klein percentage, <4%, werd cornea-oedeem of -troebeling waargenomen. De frequentie van lokale reacties bleek vergelijkbaar te zijn met die van het referentiemiddel. Postmarketing werd metabole acidose gemeld bij de zeer jonge patiënten, met name bij degenen met nierimmaturiteit of een nierfunctiestoornis.

De werkzaamheidsresultaten bij kinderen wijzen erop dat de gemiddelde IOD-verlaging die werd waargenomen in de groep met dorzolamide vergelijkbaar was met de gemiddelde IOD-verlaging die werd waargenomen in de groep met timolol, al was er een licht numeriek voordeel voor timolol. Er zijn geen onderzoeken naar de werkzaamheid op langere termijn (>12 weken) beschikbaar.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers kan bij topische 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 met dorzolamide leidde dit tot een verlaging van de IOD zonder de zuur-baseverstoreningen of veranderingen in de elektrolytenhuishouding die bij orale koolzuuranhydraseremmers gezien worden.

Bij topische toepassing bereikt dorzolamide de systemische circulatie. Om de kans op systemische koolzuuranhydraseremming na topische 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-metabool die CA-II minder krachtig remt dan de werkzame moederstof, maar ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metabool 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 metabool 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 topische 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 metabool 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 topische toediening van dorzolamide.

Bij sommige oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte CrCl 30-60 ml/min) waren de concentraties metabolieten in RBC's echter hoger, maar er waren geen relevante verschillen in koolzuuranhydraseremming en geen klinisch belangrijke systemische bijwerkingen die direct aan deze bevinding konden worden toegeschreven.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In klinische onderzoeken ontwikkelden patiënten geen tekenen van metabole acidose of veranderingen van de elektrolyten in het serum die op systemische CA-remming wijzen. Daarom is het niet te verwachten dat de effecten die bij

dieronderzoek werden gezien ook zouden worden waargenomen bij patiënten die een therapeutische dosis dorzolamide krijgen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumcitraat (E331)
Hydroxyethylcellulose (E1525)
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (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 eerste opening van het sachet: Bewaar de verpakkingen met een enkelvoudige dosis in het sachet gedurende maximaal 30 dagen.

Na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking voor eenmalig gebruik 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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

RVG 131908

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST