

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TIMOPTOL-XE 2,5 mg/ml, oogdruppels, oplossing
TIMOPTOL-XE 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TIMOPTOL-XE 2,5 mg/ml: elke ml bevat 3,4 mg timololmaleaat overeenkomend met 2,5 mg timolol.
TIMOPTOL-XE 5 mg/ml: elke ml bevat 6,8 mg timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: benzododeciniumbromide 0,012 %

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Steriele, kleurloze tot bijna kleurloze, enigszins opalescente, licht viskeuze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Geïndiceerd voor de verlaging van verhoogde intraoculaire druk.

In klinisch onderzoek bleek het de intraoculaire druk te verlagen bij:

- patiënten met openhoekglaucoom
- bepaalde patiënten met secundair glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gebruikelijke begin dosering is eenmaal daags één druppel van TIMOPTOL-XE 2,5 in het/de aangedane oog/ogen. Als de klinische reactie onvoldoende is, kan de dosering worden veranderd in eenmaal daags één druppel TIMOPTOL-XE 5 in het/de aangedane oog/ogen. Voor gebruik het flesje omkeren en eenmaal krachtig schudden.

Systemische bijwerkingen kunnen worden verminderd door na het indruppelen gedurende twee minuten of de traanbuis dicht te drukken of door de ogen twee minuten te sluiten.

Indien nodig kunnen andere middelen ter verlaging van de intraoculaire druk samen met TIMOPTOL-XE worden gegeven. Gebruik van twee bètablokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Andere lokaal toegepaste geneesmiddelen dienen niet minder dan 10 minuten voor TIMOPTOL-XE te worden toegediend.

Daar de door TIMOPTOL-XE bij sommige patiënten teweeggebrachte oogdruk daling enkele weken nodig kan hebben om zich te stabiliseren, dient de oogdruk in ieder geval na ongeveer vier weken behandeling met TIMOPTOL-XE te worden gecontroleerd.

Overzetten van patiënten van een ander geneesmiddel

Wanneer een patiënt van TIMOPTOL op TIMOPTOL-XE wordt overgezet, dient TIMOPTOL na een laatste behandeling in de gebruikelijke dosering te worden gestaakt, en dient de behandeling met TIMOPTOL-XE in dezelfde concentratie op de daaropvolgende dag te worden ingesteld.

Wanneer een patiënt van een andere bètablokker voor toediening in het oog wordt overgezet, moet de toediening van dat middel na een laatste behandeling in de gebruikelijke dosering worden gestaakt en moet de behandeling met TIMOPTOL-XE op de daaropvolgende dag worden ingesteld met eenmaal daags één druppel TIMOPTOL-XE 2,5 in het/de aangedane oog/ogen. Als de klinische reactie niet voldoende is, mag de dosering tot eenmaal daags één druppel TIMOPTOL-XE 5 worden verhoogd.

Wanneer een patiënt van een enkel antiglaucoompreparaat, anders dan een bètablokker voor lokaal gebruik in het oog, wordt overgezet, kan dit reeds gebruikte middel worden voortgezet onder toevoeging van één druppel TIMOPTOL-XE 2,5 eenmaal daags in elk aangedaan oog. Staak de toediening van het eerste antiglaucoompreparaat de volgende dag volledig en ga met TIMOPTOL-XE door. Als een hogere dosering nodig is, gaat men over op eenmaal daags één druppel TIMOPTOL-XE 5.

Wanneer een patiënt van verscheidene tegelijk toegepaste antiglaucoompreparaten wordt overgezet, is individuele aanpassing noodzakelijk. De arts kan de toediening van enkele of alle andere antiglaucoompreparaten misschien stopzetten. De dosering moet met één middel tegelijk worden aangepast.

De patiënt moet erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden voor gebruik en dat de punt van de druppelaar niet in contact met het oog of de omliggende structuren mag komen.

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 tot ernstige schade aan het oog en verlies van het gezichtsvermogen leiden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het juiste gebruik van het OCUMETER PLUS-flesje.

Houd het gesloten flesje ondersteboven en schud één keer voor elk gebruik. Het is niet nodig het flesje meer dan één keer te schudden.

Wijze van toediening

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de juiste behandeling van de TIMOPTOL-XE-flesjes (zie de specifieke gebruiksinstructies voor de DIMPLE- en OCUMETER PLUS-flesjes hieronder).

Gebruiksaanwijzingen voor DIMPLE-flesjes (beschrijving van het flesje: Kegelvormige dop met tien hoeken. Flesje met afgeplatte delen aan beide zijden):

1. Was uw handen.
2. Keer de gesloten fles om en schud één keer voor elk gebruik (het is niet nodig om de fles meer dan eens te schudden)
3. Open de fles. **Pas goed op dat de punt van de druppelfles uw oog, de huid rond uw oog of uw vingers niet raakt.**
4. Houd uw hoofd achterover en houd de fles ondersteboven over het oog.
5. Trek het onderste ooglid naar beneden en kijk omhoog. Knijp voorzichtig in de fles en laat een druppel vallen in de ruimte tussen het onderste ooglid en het oog.

6. Druk met een vinger in de hoek van uw oog, bij de neus, of sluit uw oogleden gedurende 2 minuten. Dit helpt om te voorkomen dat het medicijn in de rest van het lichaam terechtkomt
7. Herhaal stap 4 tot 6 met het andere oog als uw arts u dat heeft opgedragen.
8. Plaats de dop terug en sluit de fles goed.

Gebruiksaanwijzingen voor OCUMETER PLUS-flesjes (beschrijving van het flesje: Afgeplatte, hol gevormde delen aan beide zijden van de dop. Flesje met geribbelde delen aan beide zijden die ingedrukt kunnen worden):

1. Kijk vóór het eerste gebruik of de verzegelstrip aan de voorkant van het flesje intact is. Een ruimte tussen het flesje en de dop is bij ongeopende flesjes normaal.
2. Was eerst uw handen en verbreek daarna de verzegeling door de strip eraf te scheuren.
3. Houd het gesloten flesje ondersteboven en schud eenmaal voor gebruik. Het is niet nodig om meer dan één keer te schudden.
4. Open het flesje door de dop in de richting van de pijlen bovenop de dop te draaien. Trek de dop niet omhoog en weg van het flesje. Als u de dop omhoog trekt, kunnen de druppels niet goed meer worden toegediend.
5. Houd het hoofd naar achteren en trek het onderste ooglid iets naar beneden waardoor er tussen het ooglid en het oog een holte ontstaat.
6. Houd het flesje ondersteboven en druk licht met de duim of wijsvinger op de aangegeven plaats tot er een druppel in het oog valt, zoals aangegeven door uw arts.
LAAT HET OOG OF HET OUGLID NIET MET DE DRUPPELAAR IN CONTACT KOMEN.
7. Nadat u TIMOPTOL-XE heeft ingedruppeld, drukt u uw vinger in de ooghoek bij uw neus (zie afbeelding) of sluit uw ogen gedurende 2 minuten. Hierdoor blijft het middel op de juiste plek en verspreidt het zich niet.
8. Als na de eerste opening de druppels er niet goed uitkomen, draai de dop dan terug op het flesje en draai deze aan (niet te strak); draai de dop dan weer los in de richting van de pijlen bovenop de dop.
9. Herhaal de stappen 5, 6 en 7 met het andere oog als uw arts dat heeft voorgeschreven.
10. Draai de dop terug op het flesje tot deze stevig tegen het flesje is aangedraaid. De dop zit goed dicht als de pijl aan de linkerkant van de dop op één lijn staat met de pijl aan de linkerkant van het etiket van het flesje. Draai de dop niet te strak aan, omdat het flesje en de dop dan beschadigd kunnen raken.
11. Het topje van de druppelaar is zo ontworpen dat deze een afgemeten druppel afgeeft; maak daarom de opening van de druppelaar NIET groter.
12. Als u alle doses heeft gebruikt, blijft er altijd wat geneesmiddel in het flesje achter. U hoeft zich daar niet druk om te maken omdat alle flesjes TIMOPTOL-XE een extra hoeveelheid bevatten en u altijd de complete hoeveelheid geneesmiddel krijgt die uw arts heeft voorgeschreven. Probeer niet het restant uit het flesje te krijgen.

Pediatrie patiënten

Gezien de beperkte gegevens kan timolol alleen worden aanbevolen voor gebruik bij primair congenitaal glaucoom en primair *glaucoma juvenile* om de periode tot een eventuele chirurgische

behandeling te overbruggen, of – wanneer chirurgie niet gewerkt heeft - tot een andere behandeling gevonden is.

Dosering:

Wanneer een behandeling met timolol wordt overwogen bij kinderen, moet de arts zorgvuldig de voordelen en risico's afwegen. Vóór timolol gebruikt wordt, moet de voorgeschiedenis van het kind zorgvuldig beoordeeld worden en moeten eventuele systemische afwijkingen worden vastgesteld. Er kan geen specifieke dosisaanbeveling worden gedaan, aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn (zie ook rubriek 5.1). Indien het voordeel echter opweegt tegen de risico's, wordt aanbevolen éénmaal per dag de laagst mogelijke concentratie van het werkzame bestanddeel te gebruiken. Als de intraoculaire druk onvoldoende kan worden beheerst, moet worden overwogen de dosis te verhogen tot maximaal 2 druppels per dag per aangedaan oog. Wanneer dit middel tweemaal per dag wordt aangebracht, heeft een interval van 12 uur de voorkeur.

Daarnaast moeten patiënten, met name pasgeborenen, na de eerste dosis in de praktijk strikt worden geobserveerd gedurende 1 à 2 uur; tot de chirurgie moet de patiënt worden gecontroleerd op oculaire en systemische bijwerkingen.

Voor gebruik bij kinderen kan de concentratie van 0,1 % werkzaam bestanddeel al voldoende zijn.

Wijze van toediening:

Om de kans op bijwerkingen te beperken, moet slechts één druppel per keer worden toegediend. De systemische absorptie van topisch toegediende bètablokkers kan verminderd worden door de traanbuis af te sluiten en de ogen zo lang mogelijk dicht te houden (zo'n 3-5 minuten) na het aanbrengen van de druppels.

Zie ook rubrieken 4.4 en 5.2.

Duur van de behandeling:

Beperkte duur bij pediatrische patiënten (zie ook rubriek 4.2 'Pediatrische patiënten').

4.3 Contra-indicaties

TIMOPTOL is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van asthma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen;
- sinusbradycardie; sinoatriaal blok, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker; manifest hartfalen; cardiogene shock;
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Timolol kan systemisch worden opgenomen.

Dezelfde bijwerkingen als bij algemene toepassing van bètablokkers kunnen bij lokale toediening optreden.

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 en hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame stoffen 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 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 intraoculaire toediening van bètablokkers. Dit zijn mogelijke complicaties van behandeling met TIMOPTOL-XE.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van TIMOPTOL-XE bij patiënten met lichte/matige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD). Het mag alleen gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

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.

Cornea-aandoeningen:

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

Andere bètablokkers:

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Gebruik van twee lokale bètablokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met acuut glaucoom is heropening van de kamerhoek het primaire behandelingsdoel. Hiertoe is het nodig de pupil met een mioticum te vernauwen. Timolol heeft weinig of geen invloed op de pupil. Wanneer TIMOPTOL-XE wordt gebruikt om bij acuut glaucoom de verhoogde oogdruk te verlagen, dient TIMOPTOL-XE samen met een mioticum en niet alleen te worden gegeven.

Anafylactische reacties:

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

Loslating van de choroidea:

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

Gebruik van contactlenzen:

TIMOPTOL-XE is niet bestudeerd bij patiënten met contactlenzen. Het conserveermiddel benzododecijniumbromide kan neerslaan op zachte contactlenzen. Bovendien beliep in een klinisch onderzoek de tijd die nodig was om 50 % van de gellanoplossing uit het oog te verwijderen tot 30 minuten. TIMOPTOL-XE dient niet te worden gebruikt bij patiënten die contactlenzen dragen.

Anesthesie:

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

Pediatrische patiënten

Timolol-oplossing moet voorzichtig worden gebruikt bij jonge glaucoom-patiënten (zie ook rubriek 5.2).

Het is belangrijk de ouders in te lichten over mogelijke bijwerkingen, zodat zij de behandeling onmiddellijk kunnen staken. Tekenen waarop gelet moet worden zijn bijvoorbeeld hoest en een piepende ademhaling.

Gezien de kans op apneu en Cheyne-Stokes-ademhaling, moet het middel met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen. Het kan zinvol zijn een draagbare apneumeter te gebruiken voor pasgeborenen die timolol krijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd naar interacties met timolol.

Hoewel timololmaleaat alleen toegepast weinig of geen invloed op de pupildiameter heeft, is een enkele keer mydriasis gemeld na gelijktijdige behandeling met TIMOPTOL-XE en adrenaline (epinefrine).

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intraoculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumantagonisten, geneesmiddelen die catecholaminedepletie veroorzaken, bètablokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica en guanethidine.

Bij gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bijvoorbeeld kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol werd versterkte systemische bètablokkade (bijvoorbeeld verlaagde hartfrequentie, depressie) gerapporteerd.

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

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

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers. Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie)

wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als dit geneesmiddel tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen timololmaleaat-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.

Vruchtbaarheid

In dierstudies zijn met timolol geen effecten gezien op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de mens.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten TIMOPTOL-XE op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Echter, bij het rijden of het gebruiken van machines moet er rekening mee worden gehouden dat mogelijke bijwerkingen zoals visusstoornissen van invloed kunnen zijn op het vermogen van sommige patiënten om te rijden of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

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. Onderstaande bijwerkingen omvatten bijwerkingen die gezien worden binnen de klasse van oftalmische bètablokkers.

De meest voorkomende geneesmiddel-gerelateerde klacht in de oorspronkelijke klinische onderzoeken met TIMOPTOL-XE was voorbijgaand wazig zien (6 %) met een duur van 30 seconden tot 5 minuten na indruppeling.

Verder zijn de volgende bijwerkingen in klinisch onderzoek of spontaan post-marketing gemeld. [Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuun- systeem- aandoeningen			tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde uitslag en anafylaxis	pruritus
Voedings- en stofwisselings- stoornissen				hypoglykemie
Psychische stoornissen		depressie	insomnia, nachtmerries,	hallucinatie

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			geheugen- verlies	
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, syncope	paresthesieën, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, cerebro- vasculair accident, verminderd libido, cerebrale ischemie	
Oog- aandoeningen	wazig zien, tekenen en symptomen van oogirritatie waaronder brandend en stekend gevoel, jeuk, conjunctivale injectie, 'corpus alienum' gevoel, afscheiding, conjunctivitis, blefaritis, keratitis, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen	visus- stoornissen waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)	ptosis, diplopie, loslating van de choroidea na glaucoom- operaties (zie rubriek 4.4)	tranende ogen, roodheid, cornea-erosie
Evenwichts- orgaan en oor- aandoeningen			tinnitus	
Hart- aandoeningen		bradycardie	pijn op de borst, palpaties, oedeem, aritmie, decompensatio cordis, hartstilstand, hartblok	atrio- ventriculair blok, hartfalen
Bloedvat- aandoeningen			hypotensie, claudicatio, fenomeen van Raynaud,	

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			koude handen en voeten	
Ademhalings- stelsel, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		dyspneu	broncho- spasmen (vooral bij patiënten met een bestaande broncho- spastische aandoening), respiratoire insufficiëntie, hoest	
Maag-darm- stelsel- aandoeningen		misselijkheid, dyspepsie	diarree, droge mond	dysgeusie, abdominale pijn, braken
Huid- en onderhuid- aandoeningen			alopecia, psoriasis- achtige uitslag of verergering van psoriasis	huiduitslag
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			systemische lupus erythematosus	myalgie
Voort- plantings- stelsel- en borst- aandoeningen			Ziekte van Peyronie, verminderd libido	seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen		asthenie, vermoeidheid		

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

Symptomen

Er zijn meldingen van onbedoelde overdosering met oogdruppels timololmaleaat die geleid hebben tot systemische effecten die overeenkomen met die welke bij systemische bèta-adrenerge blokkers worden waargenomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid, bradycardie, bronchospasme en hartstilstand (zie ook rubriek 4.8).

Symptomen bij conjunctivale overdosering kunnen bestaan uit oogirritatie en wazig zien; het is echter ook mogelijk dat systemische effecten optreden.

Na accidentele orale overdosering kunnen vooral systemische effecten optreden. Vooral bij kleine kinderen kunnen deze effecten ernstige vormen aannemen, zoals: respiratoire insufficiëntie, bradycardie, aritmieën, hartstilstand, hypotensie en ‘torsade de pointes’.

Behandeling

Behandeling bij conjunctivale overdosering zal vooral bestaan uit overvloedig spoelen van het oog met lauwwater gedurende 15 minuten. Bij orale overdosering kan absorptie van nog in het maag-darmkanaal aanwezig materiaal voorkomen worden door het opwekken van braken of maagspoelen (binnen 1 uur na inname), gevolgd door toediening van geactiveerd kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans).

Opname op de intensive care kan geïndiceerd zijn. Het lijkt aan te bevelen in een vroeg stadium glucagon toe te dienen. De behandeling is (vooral) gericht op handhaving van de cardiovasculaire functies: isoprenaline kan voorzichtig intraveneus gegeven worden, zonodig in combinatie met dopamine/dobutamine. In voorkomende gevallen dient toediening van calciumionen of het gebruik van een pacemaker overwogen te worden. Verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch. Timolol is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij glaucoom en miotica, bètablokkers, timolol, ATC code: S01ED01.

TIMOPTOL-XE is een (niet-selectief) bèta₁- en bèta₂-adrenerg receptor-blokkerend middel dat slecht vetoplosbaar is en dat geen belangrijke intrinsieke sympathicomimetische werking, rechtstreeks myocardi-remmende noch lokaal (membraanstabilerende) anesthesische werking bezit.

Werkingsmechanisme

Het juiste mechanisme van de oogdrukverlagende werking van timolol staat nog niet goed vast, hoewel onderzoek erop wijst dat de hoofdwering verband kan houden met een verminderde kamerwaterproductie.

Het vehiculum van TIMOPTOL-XE is een gezuiverd anionisch heteropolysaccharide, afkomstig van gellangom. Waterige oplossingen van gellan-gom vormen bij lage concentraties een heldere, transparante gel in de aanwezigheid van kationen. Bij contact van TIMOPTOL-XE met de precorneale traanfilm ontstaat een gel, hetgeen de contacttijd van het geneesmiddel met het oog verlengt.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat voor de gebruikte timololconcentraties geldt dat de oogdrukverlagende werking van eenmaal daags toegediend TIMOPTOL-XE overeenkomt met die van tweemaal daags toegediend TIMOPTOL.

De werking van timolol treedt meestal snel in, ongeveer 20 minuten na toediening in het oog.

De maximale oogdrukverlaging wordt met TIMOPTOL-XE in twee tot vier uur bereikt. Een belangrijke daling van de oogdruk is zowel met TIMOPTOL-XE 2,5 als met TIMOPTOL-XE 5 tot 24 uur in stand gehouden.

Bij vergelijking met tweemaal daags TIMOPTOL 5 mg/ml gaf eenmaal daags TIMOPTOL-XE 5 in drie klinische onderzoeken minder verlaging van de gemiddelde hartfrequentie en minder vaak bradycardie (zie rubriek 4.4). Bij dalconcentratie (24 uur na toedienen van TIMOPTOL-XE, 12 uur na toedienen van TIMOPTOL) was de gemiddelde vermindering 0,8 slagen per minuut voor TIMOPTOL-XE en 3,6 slagen per minuut voor TIMOPTOL; terwijl twee uur na toedienen de gemiddelde vermindering in frequentie vergelijkbaar was (3,8 slagen per minuut voor TIMOPTOL-XE en 5 slagen per minuut voor TIMOPTOL).

In tegenstelling tot miotica verlaagt timolol de oogdruk met weinig of geen invloed op de accommodatie en de pupildiameter. Bij patiënten die van miotica op TIMOPTOL-XE worden overgezet, zou, wanneer het mioticum is uitgewerkt, een refractie nodig kunnen zijn.

Een verminderde reactie op timolol na langdurige behandeling is bij sommige patiënten beschreven, wat ook geldt voor andere antiglaucoompreparaten. Herhaalde metingen over een periode van drie jaar met standaard timolol-oogdruppels laten echter zien dat het oogdrukverlagende effect van timolol goed blijft gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van timolol (0,25 %, 0,5 % tweemaal per dag één druppel) bij kinderen gedurende een behandelingsperiode tot 12 weken. Er is een kleine, dubbelblinde, gerandomiseerde, klinische studie gepubliceerd met 105 kinderen (n=71 op timolol) in de leeftijd tussen 12 dagen en 5 jaar. Tot op zekere hoogte toont deze studie aan dat timolol werkzaam is bij kortetermijnbehandeling voor de indicatie *primair congenitaal glaucoom* en *primair glaucoma juvenile*.

De formulering timololmaleaat in TIMOPTOL-XE is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij bestudering van timolol-plasmaconcentraties bij normale gezonde vrijwilligers was de systemische blootstelling aan timolol minder bij eenmaal daags TIMOPTOL-XE 5 dan bij tweemaal daags TIMOPTOL 5 mg/ml.

Pediatrische patiënten

Zoals reeds is gebleken uit gegevens over volwassenen, passeert 80 % van iedere oogdruppel het nasolacrimaal systeem vanwaar het snel wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie via het neusslijmvlies, de conjunctiva, traanbuis, orofarynx en darmen of via de huid door traanvloeïing. Doordat het bloedvolume bij kinderen lager is dan bij volwassenen, moet rekening worden gehouden met een mogelijk hogere circulatieconcentratie. Bij pasgeborenen is bovendien het enzymmetabolisme nog niet volledig ontwikkeld, waardoor mogelijk een verlengde eliminatiehalfwaardetijd ontstaat en er eerder bijwerkingen optreden.

De beperkte gegevens wijzen erop, dat de timololwaarden in het plasma bij kinderen na een dosis van 0,25 % veel hoger zijn dan die bij volwassenen na 0,5 %, met name bij zuigelingen; aangenomen wordt dat dit leidt tot een toegenomen risico op bijwerkingen als bronchospasme en bradycardie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen speciaal risico zien voor de mens in aanvulling op de gegevens die zijn opgenomen in de andere paragrafen van deze productinformatietekst. Deze gegevens zijn gebaseerd op studies met timolol naar toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale verdraagbaarheid, genotoxiciteit, carcinogeniteit, fertiliteit en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gellangom (E418)

Tromethamine, mannitol (E421)

Water voor injecties

Benzododeciniumbromide (0,012 %) is als conserveermiddel toegevoegd.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het conserveermiddel in TIMOPTOL-XE kan neerslaan op zachte contactlenzen. Bovendien beliep in een klinisch onderzoek de tijd die nodig was om 50 % van de gellanoplossing uit het oog te verwijderen tot 30 minuten. TIMOPTOL-XE dient niet te worden gebruikt bij patiënten die contactlenzen dragen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening is TIMOPTOL-XE gedurende 4 weken houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Het flesje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een fles 'Timoptol'-XE gelvormende oogdruppels, oplossing bevat 2,5 ml oplossing. Er zijn twee alternatieve flessen beschikbaar.

Witte, doorzichtige fles van polyethyleen met een lage dichtheid, met een transparante druppeltop en een witte dop

of

OCUMETER PLUS, een doorschijnend HDPE-flesje met een verzegelde druppelaar en een geribbelde zijkant die ingedrukt kan worden om de oogdruppel toe te dienen en een dop bestaande uit twee delen. Het werkingsmechanisme van de 2-delige dop zorgt ervoor dat de verzegelde druppelteller geperforeerd wordt bij het eerste gebruik. Dan vergrendelen de twee delen zich en vormen één geheel gedurende de gebruiksperiode. De verzegeling bestaat uit een veiligheidsstrip die deel uitmaakt van het etiket van het flesje.

Beide flessen worden mogelijk niet 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

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

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

TIMOPTOL-XE 2,5 mg/ml: RVG 17017
TIMOPTOL-XE 5 mg/ml: RVG 17018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 1995.
Datum van laatste verlenging: 8 maart 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 3. december 2019.