1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Timogel 1 mg/g ooggel in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat 1 mg timolol als timololmaleaat.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ooggel in verpakking voor éénmalig gebruik.
Opaalachtige, kleurloze tot lichtgele gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van gestegen intra-oculaire druk bij patiënten met:
- oculaire hypertensie,
- chronisch open-kamerhoekglaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oculair gebruik.

Volwassenen
Het aanbevolen dosisschema is 1 druppel Timogel in het aangetaste oog (of ogen), éénmaal per dag, ‘s morgens.

Ouderen
Er is uitgebreide ervaring met het gebruik van timolol oogdruppels bij ouderen. De doseringsrichtlijnen die hierboven vermeld worden, zijn gebaseerd op de klinische gegevens verkregen door deze ervaring.

Kinderen en adolescenten
Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten. Deze oogdruppels zijn daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

Als de oogarts het nodig acht, mag Timogel gecombineerd worden met één of meerdere anti-glaucoom behandelingen (lokale en/of systemische toedieningsweg).
Maar de combinatie van twee bètablokkerende oogdruppels is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
De andere oogdruppels moeten minstens 15 minuten voor Timogel toegediend worden. De ooggel moet het laatste geneesmiddel zijn dat ingedruppeld wordt.

Niettemin kan het enkele weken duren voor de respons op Timogel de intra-oculaire druk stabiliseert; daarom moet de monitoring van de behandeling een controle van de intra-oculaire druk na ongeveer vier weken behandeling omvatten.

Wijze van toediening
Timolol ooggel moet ingedruppeld worden in de conjunctivazak.

Een verpakking voor éénmalig gebruik bevat voldoende gel om beide ogen te behandelen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De patiënten moeten instructies krijgen om
- te vermijden dat de tip van het druppelflesje in contact komt met het oog of de oogleden,
- de ooggel te gebruiken onmiddellijk na de eerste opening van de verpakking voor éénmalig gebruik en de verpakking voor éénmalig gebruik weg te gooien na gebruik.

Door gedurende 2 minuten de traanbuis dicht te drukken of de ogen te sluiten, wordt de systemische absorptie verminderd. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen beperkt worden en neemt de locale werking toe.

Vervanging van een vroegere behandeling
Als Timogel gebruikt wordt om andere anti-glaucoom oogdruppels te vervangen, moeten deze oogdruppels stopgezet worden na een volledige dag behandeling, en Timogel moet gestart worden de volgende dag in de dosering van één druppel in het aangetaste oog (of ogen) éénmaal per dag, 's morgens.

Als Timogel een combinatie van anti-glaucoom behandelingen vervangt, mag slechts één geneesmiddel per keer stopgezet worden.

Als het anti-glaucoom geneesmiddel dat vervangen wordt, geen bètablokkerende oogdruppels zijn, mag men dit geneesmiddel voortzetten en één druppel van Timogel indruppelen in het aangetaste oog (of ogen), éénmaal per dag. De volgende dag mag het vorige geneesmiddel volledig stopgezet worden.

Als Timogel gebruikt wordt om miotische oogdruppels te vervangen, kan een refractietest noodzakelijk zijn als de effecten van de miotica verdwenen zijn.

Het medisch voorschrijven moet gecombineerd worden met de monitoring van de intra-oculaire druk, in het bijzonder als de behandeling wordt gestart.

4.3 Contra-indicaties

Zoals bij alle producten die bètablokkers bevatten, is timolol tegenaangewezen bij patiënten met:
- overgevoeligheid voor de werkzame stof (timololmaleaat) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen,
- sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker,
- manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock,
- onbehandeld feochromocytoom.
- corneadystrofie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt timolol maleaat systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component timolol maleaat, 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.

Zoals bij elke glaucoombehandeling, is een regelmatig onderzoek van de intra-oculaire druk en de cornea aanbevolen.

Als Timogel wordt toegediend om de intra-oculaire druk te verlagen bij patiënten met gesloten-kamerhoek glaucoom, moet de behandeling gecombineerd worden met een miotica.
Bij dergelijke patiënten, is de heropening van de kamerhoek de belangrijkste doelstelling van de behandeling; dit vereist het gebruik van een mioticum om de pupil te vernauwen, omdat timololmaleaat weinig of geen invloed heeft op de pupil.

Hartaandoeningen
Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetal-angina of hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame bestanddelen overwegen.
Patiënten met hart- en bloedvataandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en eventuele bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok. De dosering moet verlaagd worden als het hartritme daalt beneden 50-55 slagen per minuut in rust, en als de patiënt bradycardie-gerelateerde symptomen vertoont.
Betablokkers kunnen het risico op rebound-hypertensie verhogen.

Bloedvataandoeningen
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

Behandeld feochromocytoom
Deze patiënten mogen geen β-blokkers krijgen zonder een gelijktijdige α-adrenoceptor blokker.

Ademhalingsstelselaandoeningen
Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na intra-oculaire toediening van bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Timogel bij patiënten met milde/matige chronische 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.

Metabole ziekte
Dit geneesmiddel moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met metabole acidose.

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

Patiënten die contactlenzen dragen
Er bestaat een risico op intolerantie voor contactlenzen vanwege van de verminderde traansecretie geïnduceerd door bètablokkers.
Timolol ooggel werd niet bestudeerd bij patiënten die contactlenzen dragen, en daarom moet het dragen van contactlenzen vermeden worden tijdens het gebruik van Timogel.

Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer timolol maleaat wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen.
De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topicale bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

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.

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

Psoriasis
Er werd gerapporteerd dat bètablokkers psoriasis kunnen verergeren; het gebruik bij deze aandoening moet daarom nauwgezet in overweging worden genomen.

Stopzetting van de behandeling
Als oftalmisch timolol moet stopgezet worden bij patiënten met een coronaire hartziekte, moet, net zoals met systemische bètablokkers, de behandeling geleidelijk stopgezet worden.

Oudere patiënten, patiënten met een verminderde nier-en / of leverfunctie
Als dergelijke middelen oraal worden toegediend bij deze hoog-risico personen, is vaak een dosisaanpassing nodig.

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

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met timololmaleaat.
Hoewel de hoeveelheid bètablokkers die overgaat in de systemische circulatie, laag is na oculaire indruppelen, is het risico van geneesmiddeleninteracties nog aanwezig.
Het is daarom aanbevolen om rekening te houden met de interacties die waargenomen worden met bètablokkers toegediend via algemene weg.

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intra-oculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblokkers, bètablokkers, antiaritmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica, guanethidine.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) is gemeld bij gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

In enkele gevallen is melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intra-oculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Combinaties die niet worden aanbevolen (zie rubriek 4.4)
+ Bepridil

Autonome functiestoornissen (overmatige bradycardie, sinusarrest), sinoatriale- en atrioventriculaire-geleidingsstoornissen en hoger risico op ventriculaire ritmestoornissen (torsade de pointes) en hartfalen.
Deze combinatie mag alleen worden gebruikt onder nauwgezette klinische en ecg-monitoring, vooral bij ouderen en bij het starten van de behandeling.

+ Diltiazem
Autonome functiestoornissen (overmatige bradycardie, sinusarrest), sinoatriale- en atrioventriculaire-geleidingsstoornissen en hartfalen.
Deze combinatie mag alleen worden gebruikt onder nauwgezette klinische en ecg-monitoring, vooral bij ouderen en bij het starten van de behandeling.

+ Verapamil
Autonome functiestoornissen (overmatige bradycardie, sinusarrest), sinoatriale- en atrioventriculaire-geleidingsstoornissen en hartfalen.
Deze combinatie mag alleen worden gebruikt onder nauwgezette klinische en ecg-monitoring, vooral bij ouderen en bij het starten van de behandeling.

+ Fingolimod
Versterking van de bradycardiserende effecten kan fatale gevolgen hebben. Bètablokkers kunnen het adrenerge compensatiemechanisme remmen.
Continue klinische monitoring en ecg-monitoring gedurende 24 uur na de eerste dosis.

Combinaties waarbij voorzorgen moeten worden genomen
+ Amiodaron
Autonome functiestoornissen en geleidingsstoornissen (onderdrukking van sympathische compensatiemechanismen).
Klinische en ecg-monitoring wordt aanbevolen.

+ Klasse I-antiaritmica (behalve lidocaïne)
,Contractiestoornissen, autonome functiestoornissen en geleidingsstoornissen (onderdrukking van sympathische compensatiemechanismen).
Klinische monitoring en ecg-monitoring worden aanbevolen.

+ Vluchtige gehalogeneerde anesthetica
Bètablokkers verzwakken de cardiovasculaire compensatiemechanismen. Bèta-adrenerge remming kan tijdens chirurgie worden tegengegaan door bètamimetica.
Als algemene regel, zet de behandeling met de bètablokker niet stop en zet die behandeling in geen enkel geval ineens stop. De anesthesist moet worden ingelicht dat de patiënt die behandeling krijgt.

+ Baclofen
Hoger risico op hypotensie, vooral orthostatische hypotensie.
Monitoring van de bloeddruk en zo nodig, aanpassing van de dosering van het antihypertensivum.

+ Centraal werkende antihypertensiva
Significante stijging van de bloeddruk als de behandeling met een centraal werkend antihypertensivum ineens wordt stopgezet.
Vermijd plotselinge stopzetting van een behandeling met een centraal werkend antihypertensivum.
Klinische monitoring.

+ Insuline, orale antidiabetica; glinides; gliptines
Alle bètablokkers kunnen bepaalde symptomen van hypoglykemie maskeren: hartkloppingen en tachycardie.
Waarschuw de patiënt. Vooral in het begin van de behandeling moet de patiënt de glykemie vaker zelf controleren.

+ Lidocaïne
Bij intraveneus gebruik van lidocaïne: stijging van de plasmaconcentraties van lidocaïne met kans op neurologische en cardiale bijwerkingen (daling van de lidocaïneklaring door de lever).
Klinische monitoring, ecg-monitoring en eventueel bepaling van de plasmaconcentraties van lidocaïne tijdens de gecombineerde behandeling en na stopzetting van de bètablokker. Zo nodig, aanpassing van het toedieningsschema van lidocaïne.

+ Geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken
Hoger risico op ventriculaire ritmestoornissen, vooral torsade de pointes.
Klinische monitoring en ecg-monitoring worden aanbevolen.

+ Propafenon
Contractiestoornissen, autonome functiestoornissen en geleidingsstoornissen (onderdrukking van sympathische compensatiemechanismen).
Klinische en ecg-monitoring worden aanbevolen.

Combinaties waar rekening mee moet worden gehouden
+ Alfablokkers voor urologisch gebruik; antihypertensieve alfablokkers
Versterking van het bloeddrukverlagende effect. Hoger risico op orthostatische hypotensie.

+ Amifostine
Hoger risico op hypotensie, vooral orthostatische hypotensie;

+ Imipramineantidepressiva
Hoger risico op hypotensie, vooral orthostatische hypotensie;

+ Neuroleptica
Hoger risico op hypotensie, vooral orthostatische hypotensie. Vaatverwijdend effect en risico op hypotensie, vooral orthostatische hypotensie (additief effect).

+ Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen
Vermindering van het antihypertensieve effect (niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen remmen productie van vaatverwijdende prostaglandines en fenylbutazon veroorzaakt water- en zoutretentie).

+ Andere geneesmiddelen die bradycardie kunnen veroorzaken
Risico op overmatige bradycardie (additieve effecten).

+ Dihydropyridines
Hypotensie, hartfalen bij patiënten met latente of ongecontroleerde hartinsufficiëntie (additieve negatieve inotrope effecten). Bovendien kan de bètablokker de sympathische reflexreactie verminderen die in werking treedt bij te sterke hemodynamische repercussie.

+ Dipyridamol
Bij intraveneus gebruik van dipyridamol: versterking van het antihypertensieve effect.

+ Pilocarpine (voor systemisch gebruik)
Risico op overmatige bradycardie (additieve effecten).

+ Nitraten en verwante
Hoger risico op hypotensie, vooral orthostatische hypotensie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers.
Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als Timogel tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonaat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding
Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen timolol maleaat 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
Timololmaleaat heeft geen effect op de vruchtbaarheid in dierstudies (zie rubriek 5.3).

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

Timogel heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er werden geen studies uitgevoerd over het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van verschillende machines, moet men er rekening mee houden dat er in sommige gevallen gezichtsstoornissen kunnen optreden, inclusief refractiestoornissen, diplopie, ptosis, frequente episoden van licht en voorbijgaand wazig zicht en soms episoden van duizeligheid of vermoeidheid.

4.8 Bijwerkingen

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt timolol maleaat geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten reacties die optreden bij opthalmische bètablokkers als klasse.

Immuunsysteemaandoeningen
Systemische lupus erythematodes, systematische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde rash, pruritus, anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Hypoglykemia

Psychische stoornissen
Insomnia, depressie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen
Syncope, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, duizeligheid, paresthesie en hoofdpijn.

Oogaandoeningen
Tekenen en symptomen van oogirritatie (bijv. branden, prikken, jeuk, tranen, roodheid), blefaritis, keratitis, wazig zicht en loslaten van de choroidea na een glaucoomoperatie (zie 4.4 ‘Bijzondere

waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'), verminderde gevoeligheid van de cornea, droge ogen, cornea-erosie, ptosis, diplopie, veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van de behandeling met een mioticum).

Hartaandoeningen
Bradycardie, pijn op de borst, hartkloppingen, oedeem, aritmie, congestief hartfalen, atrioventriculaire blok, hartstilstand, hartfalen, claudicatie.

Bloedvataandoeningen
Hypotensie, fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Bronchospasme (met name bij patiënten met pre-existente bronchospastische ziekte), dyspneu, hoest.

Maagdarmstelselaandoeningen
Dysgeusie, nausea, dyspepsie, diarree, droge mond, abdominale pijn, braken.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Alopecia, psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis, rash.

Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen
Myalgie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Seksuele disfunctie, verminderd libido, impotentie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Asthenie/vermoeidheid.

Onderzoeken
Positieve antinucleaire antilichamen.

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 specifieke gegevens beschikbaar over dit preparaat. De meest frequent waargenomen symptomen tijdens overdosering met bètablokkers zijn symptomatische bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acute hartinsufficiëntie.

In geval van overdosering, moeten volgende therapeutische maatregelen worden overwogen:
1/ Toediening van actieve kool, indien het preparaat oraal werd ingenomen. Studies hebben aangetoond dat timololmaleaat niet door hemodialyse verwijderd kan worden.
2/ Symptomatische bradycardie: atropinesulfaat, intraveneus toegediend à ratio van 0,25 tot 2 mg, moet worden gebruikt om een vagale blokkage in te leiden. Indien de bradycardie aanhoudt, dient voorzichtig isoprenalinehydrochloride intraveneus toegediend te worden. Bij refractaire gevallen, kan het gebruik van een cardiale pacemaker in overweging worden genomen.
3/ Hypotensie: een sympathicomimeticum zoals dopamine, dobutamine of noradrenaline zou gebruikt moeten worden. Bij refractaire gevallen is de toediening van glucagonhydrochloraat nuttig gebleken.
4/ Bronchospasme: Isoprenalinehydrochloride zou gebruikt moeten worden. Gelijktijdige behandeling

met aminofylline kan worden overwogen.
5/ Acute hartinsufficiëntie: conventionele behandeling met digitalis, diuretica en zuurstof dient onmiddellijk gestart te worden. Bij refractaire gevallen wordt een intraveneuze toediening van aminofylline aanbevolen. Indien nodig, kan deze toediening gevolgd worden door een reeds nuttig gebleken toediening van glucagon.
Cardiale blok: Isoprenalinehydrochloride of een pacemaker zou moeten gebruikt worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiglaucoom middelen en miotica; bètablokkerende middelen
ATC-code: S01ED01

Algemeen
Timolol kan gekenmerkt worden door drie farmacologische eigenschappen:
- niet-cardioselectieve bètablokkering,
- partieel agonistisch vermogen [matige intrinsieke sympathomimetische activiteit (ISA)],
- niet-significant membraanstabiliserend effect (lokaal anesthetisch of kinidine-like).

Oculair
- timolol maleaat ooggel vermindert de intra-oculaire druk, ongeacht of deze al dan niet gepaard gaat met glaucoom,
- een effect wordt waargenomen ongeveer 20 minuten na indruppelen, is maximaal in 1 of 2 uur en is nog aanwezig na 24 uur,
- er is geen effect op de pupildiameter of de gezichtsscherpte.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Timogel bevat geen conserveermiddelen.

Een verwaarloosbare systemische blootstelling werd waargenomen bij patiënten die éénmaal per dag timolol ooggel toegediend kregen. Gegevens uit een recente vergelijkende pharmacokinetische studie (met kwantificatielimiet LOQ = 0,146 ng/ml) hebben aangetoond dat de plasmaconcentratie meestal lager is dan de LOQ.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen enkele van de mutagenese studies die *in vivo* en *in vitro* uitgevoerd werden met timolol gaven aanwijzingen van een mutageen vermogen. Het cancerogene vermogen van timolol werd aangetoond bij dieren, bij blootstellingen die veel hoger lagen dan deze die in de klinische praktijk worden waargenomen bij behandeling met Timogel.

Studies in verband met de reproductieve toxiciteit brachten geen teratogene effecten aan het licht bij muizen, ratten en konijnen. Bij ratten werd er een vertraging in de ossificatie waargenomen bij blootstellingen die veel hoger lagen dan deze die in de klinische praktijk worden waargenomen bij behandeling met Timogel. Er werden geen effecten op de fertiliteit waargenomen bij ratten.

Bij konijnen gaf een enkelvoudig of herhaald indruppelen van Timogel gedurende 28 dagen geen aanleiding tot lokale of systemische intolerantie, noch tot lokale anesthetische effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol
Polyvinylalcohol
Carbomeer 974 P
Natriumacetaat trihydraat
Lysinemonohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6 3 Houdbaarheid

30 maanden.
Na opening van de verpakking voor éénmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking voor éénmalig gebruik weggooien na gebruik.
Na opening van het zakje: de verpakking voor éénmalig gebruik binnen 1 maand gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De verpakkingen voor éénmalig gebruik bewaren in het zakje en de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 verpakkingen voor éénmalig gebruik (PEBD) met 0,4 g gel zijn verpakt in een zakje (papier/aluminium), doos met 3 of 9 zakjes.
Een verpakking bevat 30 (3x10) of 90 (9x10) verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoires Théa
12, Rue Louis Bleriot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrijk

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

RVG 33801

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

20/03/1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 18 december 2019