

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Timolol Sandoz 2,5 mg/ml, oogdruppels
Timolol Sandoz 5 mg/ml, oogdruppels

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Timolol Sandoz 2,5 mg/ml bevat timololmaleaat overeenkomend met 2,5 mg timolol.

Hulpstof met bekend effect:

1 ml Timolol Sandoz 2,5 mg/ml bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

1 ml Timolol Sandoz 2,5 mg/ml bevat 37,36 mg fosfaatbuffer.

1 ml Timolol Sandoz 5 mg/ml bevat timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol.

Hulpstof met bekend effect:

1 ml Timolol Sandoz 5 mg/ml bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

1 ml Timolol Sandoz 2,5 mg/ml bevat 36,55 mg fosfaatbuffer.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, kleurloze oplossing.

pH: 6.6-7.2

Osmolaliteit: 280-320 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bedoeld voor de behandeling van glaucoma simplex en bepaalde vormen van secundair glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

De gebruikelijke dosering is twee maal daags 1 druppel Timolol Sandoz 2,5 mg/ml in het aangedane oog. Bij uitblijven van het gewenste effect kan de concentratie verhoogd worden tot 5 mg/ml. Bij sommige patiënten kan volstaan worden met twee maal daags 1 druppel van 1 mg/ml. Indien nodig kan gelijktijdige behandeling met een mioticum, adrenaline of koolzuuranhydraseremmers ingesteld worden.

De oogdruk dient na 4 weken therapie met Timolol Sandoz oogdruppels gecontroleerd te worden, na stabilisatie van de oogdrukdaling.

Als de oogdruk voldoende laag is kan meestal worden overgegaan op een éénmaal daagse dosering.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met deze producten, echter er zijn producten met een lagere sterkte dan 2,5 mg/ml beschikbaar

Bij overschakelen op een andere lokale betablokker moet dit geneesmiddel nog een dag gegeven worden in de gebruikelijke dosering. Op de volgende dag wordt tweemaal daags 1 druppel van Timolol Sandoz 2,5 mg/ml in het aangedane oog gegeven. Bij uitblijven van het gewenste effect kan de concentratie verhoogd worden tot 5 mg/ml.

Bij overschakelen op een ander type anti-glaucoommiddel moet dit geneesmiddel nog een dag gegeven worden in de gebruikelijke dosering samen met tweemaal daags 1 druppel Timolol Sandoz 2,5 mg/ml. Op de volgende dag wordt alleen tweemaal daags 1 druppel van de Timolol Sandoz 2,5 mg/ml oogdruppeloplossing in het aangedane oog gegeven. Bij uitblijven van het gewenste effect kan de concentratie verhoogd worden tot 5 mg/ml.

Pediatrische patiënten

Gezien de beperkte gegevens kan timolol alleen worden aanbevolen voor gebruik bij primair congenitaal glaucoom en primair glaucoma juveniles 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

De druppels worden in het onderste ooglid gedruppeld. 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.

Pediatrische patiënten

Om de kans op bijwerkingen te beperken, moet slechts één druppel per keer worden toegediend. De systemische absorptie van topisch toegediende β -blokkers 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 rubriek 4.4 en 5.2.

Duur van de behandeling

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

4.3 Contra-indicaties

Zoals met alle producten die bètablokkerende stoffen bevatten, is Timolol Sandoz gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve longaandoeningen
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok zonder pacemaker
- Manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock
- Onbehandeld feochromocytoom
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige allergische rhinitis en bronchiale hyperreactiviteit

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 hoesten 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 apneu-meter te gebruiken voor pasgeborenen die timolol krijgen.

Systemische effecten

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt Timolol Sandoz oogdruppels systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component timololmaleaat, 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 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.

Cardiale reacties en, in zeldzame gevallen, dood geassocieerd met hartfalen, werden gemeld na toediening van timolol.

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 ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

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 Timolol Sandoz oogdruppels 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 moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met metabole acidose.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie, zoals tachycardie, maskeren. Bij patiënten van wie vermoed wordt dat ze thyrotoxicose ontwikkelen, moet nauwlettend worden toegezien dat de behandeling met bètablokkers niet abrupt gestaakt wordt, aangezien dit een uitbarsting van schildklierhormoon teweeg kan brengen.

Spierzwakte

Er is gemeld dat bètablokkers spierzwakte als onderdeel van myasthenia gravis (met verschijnselen als diplopie, ptosis en algehele zwakte) kan verergeren.

Cornea-aandoeningen

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

Gelijktijdig gebruik van amisulpride met Timolol Sandoz kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsade de pointes. Daarom is voorzichtigheid aanbevolen bij patiënten met bestaande bradycardie (zie rubriek 4.5).

Nauwlettende controle van de hartfunctie en controle van de patiënt op bradycardie of hartblok wordt aangeraden wanneer amiodaron en een bètablokker gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Timololmaleaat oogdruppels moeten over het algemeen niet in combinatie met amiodaron, calciumantagonisten (bepridil, verapamil, diltiazem) of met bètablokkers gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

Timolol Sandoz heeft weinig of geen effect op de pupil. Wanneer deze oogdruppels gebruikt worden om de intraoculaire druk te verlagen bij patiënten met geslotenkamerhoek-glaucoom, moeten de oogdruppels in combinatie met een mioticum toegediend worden. Bij deze patiënten is het onmiddellijke doel van de behandeling, het openen van de hoek door vernauwing van de pupil door middel van een mioticum.

Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer Timolol Sandoz oogdruppels 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.

Bètablokkers kunnen het risico op rebound-hypertensie vergroten.

Gelijktijdige toediening van MAO-remmers moet worden vermeden.

Loslaten van de choroidea

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

Zoals het geval is met alle behandelingen tegen glaucoom, wordt aanbevolen regelmatig de intraoculaire druk en het hoornvlies te onderzoeken.

Acuut glaucoom

Bij patiënten met acuut glaucoom dient de kamerhoek zo snel mogelijk weer geopend te worden. Hiertoe dient de pupil vernauwd te worden met een mioticum. Timolol heeft zo goed als geen invloed op de pupil. Bij acuut glaucoom dient timolol dus alleen in combinatie met een mioticum te worden toegepast.

Gebruik van contactlenzen

Timolol Sandoz bevat benzalkoniumchloride, dat vaak als conserveermiddel in oogheelkundige producten wordt gebruikt. Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het puntvormige keratopathie en/of toxische ulceratieve keratopathie kan veroorzaken, evenals oogirritatie, en dat het zachte contactlenzen verkleurt. Bij frequent of langdurig gebruik van Timolol bij patiënten met droge ogen, of in situaties waarin de cornea is beschadigd, is nauwkeurige controle vereist. Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride absorberen, en dienen vóór toediening van Timolol Sandoz te worden verwijderd; ze mogen na 15 minuten weer worden ingebracht (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige behandeling

Timolol kan interactie vertonen met andere geneesmiddelen, zie rubriek 4.5.
Het gebruik van twee lokale β -blokkers of twee lokale prostaglandines wordt niet aanbevolen.

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 krijgt. Het geleidelijk afbouwen van Timolol Sandoz oogdruppels over 1 tot 2 weken wordt aanbevolen bij hoogrisico patiënten (waaronder patiënten met coronaire hartziekten) vóór de geplande chirurgische ingreep (zie rubriek 4.5).

Timolol Sandoz bevat benzalkoniumchloride

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

Timolol Sandoz bevat fosfaten

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.

4.5 Interacties met geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met timololmaleaat.

1. Andere oogdruppels

Als tegelijkertijd behandeling met andere oogdruppels wordt toegepast, moet er een tijdsinterval van ten minste 5 minuten tussen de beide toedieningen zitten en moet Timolol Sandoz oogdruppels als laatste toegediend worden.

Er zijn paradoxale verhogingen van de intraoculaire druk gemeld na gelijktijdige oftalmische toediening van twee prostaglandine-analogen. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandines, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van oftalmologische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) is soms gemeld.

2. Andere geneesmiddelen

Timololmaleaat wordt systemisch geabsorbeerd en interacties zoals waargenomen met orale bètablokkers kunnen optreden.

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

Amisulpride

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, voornamelijk torsade de pointes.

Amiodaron

Onderdrukking van compenserende sympathische mechanismen kunnen leiden tot conductie en afwijkingen in de myocardiale samentrekking.

Calciumantagonisten

Bradycardie (excessief bradycardie, sinusarrest), sinuatriale of atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen via een synergetisch effect.

De aard van eventuele cardiovasculaire ongewenste effecten hangt af van het type calciumantagonist dat wordt gebruikt. Dihydropyridinederivaten, zoals nifedipine, kunnen aanleiding geven tot hypotensie, terwijl verapamil of diltiazem veeleer AV-geleidingsstoornissen of linkerventrikeldcompensatie veroorzaken wanneer ze in combinatie met bètablokkers worden gebruikt.

Orale bètablokkers

Wanneer Timolol Sandoz oogdruppels toegediend wordt aan patiënten die een orale bètablokker innemen, kunnen zowel de daling van de intraoculaire druk als de effecten van systemische bètablokkade versterkt worden. De respons van dergelijke patiënten moet nauwlettend gevolgd worden.

Geneesmiddelen die depletie van catecholaminedepots veroorzaken (bijvoorbeeld reserpine)

Nauw toezicht op de patiënt is eveneens aangeraden wanneer een bètablokker toegediend wordt aan patiënten die geneesmiddelen krijgen die depletie van catecholaminedepots veroorzaken, zoals

reserpine, vanwege mogelijke bijkomende effecten en het optreden van hypotensie en/of uitgesproken bradycardie, wat aanleiding kan geven tot duizeligheid, syncope of orthostatische hypotensie.

Digitalisglycosiden

Gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden en bètablokkers kan de AV-geleiding doen vertragen.

Klasse I antiaritmica

Klasse I antiaritmica (bijv. disopyramide, propafenon, kinidine, lidocaïne i.v.) en amiodaron kunnen een versterkend effect hebben op de atriale geleiding en daardoor een negatief inotropo effect induceren.

CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, SSRI's)

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

Parasympathomimetica

Verhoogd risico op bradycardie.

Vluchtige halogeen anesthetica

Reductie in compenserende cardiovasculaire mechanismen door bètablokkers (bèta-adrenerge remming kan tegengewerkt worden gedurende de operatie door bètastimulerende middelen). Als een algemene regel moet de therapie met bètablokkers niet onderbroken worden en moet in alle gevallen een plotselinge onderbreking voorkomen worden. De anesthesist moet op de hoogte gebracht worden van deze aanpak (zie rubriek Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Versterking van de systemische bètablokkerende effecten van oogdruppels en een verhoging in de plasmaconcentraties van bètablokkers zijn gemeld, indien bètablokker oogdruppels gecombineerd worden met kinidine, waarschijnlijk als gevolg van remming van het metabolisme van bètablokkers door kinidine (beschreven voor timolol). Bovendien kan cimetidine en hydralazine de plasmaconcentratie van timololmaleaat verhogen.

Mefloquine

Verlenging van het QT-interval kan optreden.

Clonidine en andere centraal aangrijpende antihypertensiva (methyldopa, guanfacine, moxonidine, rilmenidine)

Nauw toezicht op de patiënt wordt aanbevolen. Om rebound-hypertensie te voorkomen moet het abrupt staken van het gebruik van deze geneesmiddelen voorkomen worden.

Insuline, orale bloedglucoseverlagende middelen

Alle bètablokkers kunnen bepaalde symptomen van hypoglykemie maskeren: palpities en tachycardie. De meeste niet-cardioselectieve bètablokkers verhogen de frequentie en de ernst van hypoglykemie. Waarschuw de patiënt hiervoor. Zeker aan het begin van de behandeling moet de glucosecontrole door de patiënt zelf vaker worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Contrastmiddelen

Jodiumhoudende contrastmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van timololmaleaat bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierenonderzoek laten geen negatieve directe of indirecte effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit zien (zie rubriek 5.3). Timololmaleaat 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 Timolol Sandoz oogdruppels tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding

Timolol wordt na lokale oculaire toediening in de moedermelk uitgescheiden. Orale bètablokkers kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. In het geval van oculaire toediening in therapeutische doses is het echter niet waarschijnlijk dat de hoeveelheid timolol die in de moedermelk aanwezig is klinische symptomen van bètablokkade bij de zuigeling kan veroorzaken.

De ontwikkelings- en gezondheidsvoordelen van borstvoeding moeten in overweging worden genomen, samen met de klinische behoefte van de moeder aan timolol en eventuele nadelige effecten van timolol op het kind dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Timolol op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens uit Dierenonderzoek laten geen negatieve directe of indirecte effecten op vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen studies over het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid uitgevoerd. Bij autorijden of het bedienen van diverse machines moet rekening worden gehouden met het feit dat er zich soms gezichtsstoornissen kunnen voordoen, zoals veranderingen in de lichtbreking, diplopie, ptosis, frequente episoden van licht en voorbijgaand wazig zicht en af en toe episoden van duizeligheid of moeheid.

4.8 Bijwerkingen

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt timololmaleaat 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 ophthalmische bètablokkers als klasse.

Bijwerkingen worden vermeld naar klasse van orgaansysteem en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemia.

Psychische stoornissen

Zelden: depressie

Niet bekend: insomnia, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: hoofdpijn

Zelden: cerebrale ischemie, duizeligheid, migraine

Niet bekend: syncope, cerebrovasculair accident, cerebrovasculaire stoornissen, toenames in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie.

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zicht, tekenen en symptomen van oogirritatie (bijv. pijn, branden, prikken, jeuk, tranen, roodheid)

Soms: cornea-erosie, punctatie keratitis, keratitis, iritis, conjunctivitis, blefaritis, minder goed scherp kunnen stellen, fotofobie, droge ogen, verhoogde traanproductie, oogafscheiding, jeuk aan het oog, korstvorming op de oogleden, ontsteking van de voorste oogkamer, ooglidooedeem, rode conjunctivae

Zelden: uveitis, diplopie, vermoeide ogen, eczeem, roodheid of jeuk op de oogleden, gezwollen conjunctivae, corneapigmentatie, loslaten van de choroidea na een glaucoomoperatie (zie rubriek 4.4), verminderde gevoeligheid, ptosis.

Zeer zelden: 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.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Tinnitus.

Hartaandoeningen

Soms: bradycardie

Zelden: myocardiaal infarct

Niet bekend: pijn op de borst, hartkloppingen, oedeem, aritmie, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, hartstilstand, hartfalen, hartblok.

Bloedvataandoeningen

Soms: hypotensie

Zelden: verhoogde bloeddruk, perifeer oedeem, koude handen en voeten

Niet bekend: fenomeen van Raynaud, claudicatio.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: astma, bronchitis, dyspneu

Zelden: chronische obstructieve pulmonaire aandoeningen (COPD), bronchospasme (met name bij patiënten met pre-existente bronchospastische ziekte), hoest, piepende ademhaling, loopneus

Niet bekend: respiratoir falen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: dysgeusie

Zelden: dyspepsie, droge mond, abdominale pijn, braken

Niet bekend: misselijkheid, diarree, braken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: zwelling van het gezicht, lokaal en gegeneraliseerd erytheem

Niet bekend: alopecia, overgevoeligheidsreacties, psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis, rash, urticaria.

De incidentie van de symptomen is laag en in de meeste gevallen verdwenen de symptomen na stopzetting van de behandeling. Gebruik van het geneesmiddel dient te worden stopgezet indien dergelijke reacties niet anders te verklaren zijn. Van benzalkoniumchloride is bekend dat het allergie kan veroorzaken.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: arthropathie, myalgie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: seksuele disfunctie (zoals impotentie), verminderd libido, syndroom van Peyronie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid

Zelden: asthenie, pijn op de borst.

Biologische stoornissen

Zeldzame gevallen van antinucleaire antilichamen zijn waargenomen tijdens behandeling met timololmaleaat, slechts in uitzonderingsgevallen vergezeld van klinische symptomen zoals lupussyndroom. De antilichamen namen af bij beëindiging van de behandeling.

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 over dit geneesmiddel beschikbaar. De meeste bijwerkingen die door een overdosis bètablokkers werden veroorzaakt, zijn symptomatische bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acute cardiovasculaire insufficiëntie. Als dergelijke symptomen zich voordoen dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

In geval van overdosering moeten de volgende maatregelen worden genomen:

1. Maagspoeling, indien nodig.
2. Toediening van actieve kool, indien het preparaat oraal werd ingenomen. Studies hebben uitgewezen dat timololmaleaat niet door hemodialyse kan worden geëlimineerd.
3. Symptomatische bradycardie: 0,25 tot 2 mg atropinesulfaat intraveneus moet worden gebruikt om een vagusblokkade te induceren. Indien de bradycardie aanhoudt, moet voorzichtig isoprenalinehydrochloride intraveneus worden toegediend. In hardnekkige gevallen moet het gebruik van een hartpacemaker worden overwogen.
4. Hypotensie: Er moet een sympathicomimeticum zoals dopamine, dobutamine of norepinefrine worden toegediend. In hardnekkige gevallen is het gebruik van glucagon nuttig gebleken.
5. Bronchospasme: Isoprenalinehydrochloride moet worden toegediend. Een gelijktijdige behandeling met aminofylline kan worden overwogen.

6. Acute hartinsufficiëntie: De gebruikelijke behandeling met digitalis, diuretica en zuurstof moet onmiddellijk worden ingesteld. In hardnekkige gevallen wordt de intraveneuze toediening van aminofylline aanbevolen.
Dit kan indien nodig gevolgd worden door toediening van glucagon, wat nuttig gebleken is.
7. Hartblok: Isoprenalinehydrochloride of een pacemaker moet worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Timolol is een niet-selectieve betablokkeerder, zonder noemenswaardige sympathicomimetische eigenschappen, directe cardiodepressieve werking of membraanstabilerende (lokaal anesthetische) werking. Timolol bindt zich reversibel aan de betareceptor en verhindert aldus de normale biologische werking, die bij stimulatie van deze receptor optreedt. Deze specifieke competitieve remming blokkeert de werking van zowel endogene als exogene catecholaminen (agonisten). Door de concentratie van de agonist te verhogen kan de blokkering weer opgeheven worden, zodat de normale biologische reactie weer kan plaatsvinden.

Werking op het oog

Timolol oogdruppels verlagen zowel de verhoogde als de normale oogdruk. De werking treedt meestal snel in, ongeveer 20 minuten na lokale toediening in het oog. De maximale oogdrukverlaging wordt na één a twee uur bereikt. De lokale werking van de 0,25%- en 0,5%-oogdruppels houdt ongeveer 24 uur aan. Door deze lange werkingsduur wordt gewaarborgd dat de oogdruk ook tijdens de nachtrust voldoende laag is.

Onderzoek met oogdruppels met timolol gedurende drie jaar heeft uitgewezen dat de oogdrukverlagende werking van timolol oogdruppels zich goed handhaaft. Na langdurige behandeling werd bij sommige patiënten een verminderde reactie beschreven. Dit geldt overigens ook voor andere anti-glaucoompreparaten. In een studie waarbij 69 patiënten gedurende minstens drie jaar werden gevolgd, konden echter, na stabilisatie geen wezenlijke veranderingen in de gemiddelde oogdruk worden waargenomen.

Het exacte werkingsmechanisme volgens welke de oogdrukverlagende werking van timolol tot stand komt, is nog niet goed bekend.

Onderzoek doet vermoeden dat de hoofdwerking verband kan houden met een vermindering van de kamerwaterproductie. Enkele studies toonden echter ook een lichte verbetering van de waterafvoer aan.

In tegenstelling tot de miotica komt de oogdrukverlagende werking van timolol tot stand zonder noemenswaardige beïnvloeding van de accommodatie of de pupildiameter. Bij overschakelen van miotica op timolol kan een refractie nodig zijn, nadat het mioticum is uitgewerkt.

Klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat timolol over het algemeen bij meer patiënten effectief is en minder bijwerkingen veroorzaakt dan pilocarpine of adrenaline.

Pediatrie 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 juvenie*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Er werden geen ongewenste plaatselijke effecten waargenomen bij konijnen of honden die gedurende 4 weken timololmaleaat in de ogen toegediend kregen.

Timololmaleaat was niet mutageen, en tastte de fertiliteit bij ratten niet aan.

Uit carcinogeniteitsstudies bleek een verhoogde incidentie van feochromocytoom bij mannetjesratten, en borstadenomata, longtumoren en goedaardige baarmoederpoliepen bij muizen, maar enkel bij hoge orale doses.

Herhaalde toediening van timololmaleaat oordruppels veroorzaakte geen plaatselijke of systemische intolerantie bij konijnen of honden.

Dierstudie resultaten

Effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die dusdanig boven de maximale blootstelling van de mens liggen dat het niet relevant is voor klinisch gebruik.

Teratogeniteitsstudies met timolol bij muizen, ratten en konijnen bij orale doses van 290 maal de maximale aanbevolen oculaire dosis voor mensen (MROHD) op basis van lichaamsoppervlakte (BSA) toonden geen aanwijzingen voor foetale misvormingen. Hoewel bij deze dosis bij ratten een vertraagde foetale ossificatie werd waargenomen, werden geen nadelige effecten opgemerkt op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen. Een dosis van 5.790 maal de MROHD op basis van BSA was toxisch voor de moeder bij muizen en resulteerde in een verhoogd aantal foetale resorptie. Verhoogde foetale resorptie werd ook gezien bij konijnen bij toediening van 2310 keer de MROHD op basis van BSA dosis, en zonder duidelijke toxiciteit voor de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Dinatriumfosfaat 12.H₂O
Natriumfosfaat 2.H₂O
Zoutzuur en/of natriumhydroxide voor pH aanpassing
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening: gebruiken binnen 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, ondoorzichtige flacon (LDPE) met een LDPE druppelaar en een witte (PP) dop met 5 ml oplossing van Timolol Sandoz 2,5 mg/ml en Timolol Sandoz 5 mg/ml oogdruppels.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 57608 - Timolol Sandoz 2,5 mg/ml, oogdruppels

RVG 57609 - Timolol Sandoz 5 mg/ml, oogdruppels

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 1995

Datum van laatste verlenging: 29 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024