

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dualkopt 20 mg/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 22,25 mg dorzolamidehydrochloride, overeenkomend met 20 mg dorzolamide, en 6,83 mg timololmaleaat, overeenkomend met 5 mg timolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH tussen 5,3 en 5,9 en een osmolaliteit van 240-300 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dualkopt is geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of pseudo-exfoliatief glaucoom als monotherapie met een lokale bètablokker niet afdoende is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Dit geneesmiddel is een steriele oplossing zonder conserveermiddel.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van gecombineerde dorzolamide/timolol preparaten bij kinderen van 0-18 jaar is niet vastgesteld. De veiligheid bij kinderen van 0 tot 2 jaar is niet vastgesteld. (Voor informatie over de veiligheid bij kinderen ≥ 2 en < 6 jaar oud, zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Als er nog een ander lokaal oogheelkundig middel gebruikt wordt, moeten Dualkopt en het andere middel worden toegediend met telkens een interval van ten minste 10 minuten.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat de punt van de druppelaar niet in contact met het oog of de omliggende structuren mag komen.

Patiënten moeten er ook op gewezen worden dat verkeerd gebruik ertoe kan leiden dat de oogdruppels besmet raken met veelvoorkomende bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken. Gebruik van besmette oogdruppels kan tot ernstige schade aan het oog en verlies van het gezichtsvermogen leiden.

Patiënten moeten als volgt geïnstrueerd worden:

Controleer vóór het eerste gebruik of de verzegelde dop intact is. Draai de verzegelde dop met kracht om het flesje te openen.

1 Was voor elk gebruik grondig uw handen en verwijder de dop van de tip van het flesje. Vermijd elk contact van de vingers met de tip van het flesje.

Om het pompsysteem te activeren, hou het flesje ondersteboven en druk enkele keren naar beneden tot de eerste druppel verschijnt. Dit is enkel nodig vóór het eerste gebruik en zal bij de volgende toedieningen niet meer nodig zijn.

2 Plaats uw duim op het hulpstuk bovenaan het flesje en uw wijsvinger op de bodem van het flesje. Plaats dan ook uw middelvinger op het tweede hulpstuk onderaan het flesje. Houd het flesje ondersteboven.

3 Voor gebruik, kantel uw hoofd lichtjes naar achter. Houd de tip van het flesje verticaal boven uw oog. Trek met de wijsvinger van uw andere hand het onderste ooglid zachtjes naar beneden. De zo vrijgekomen ruimte noemt men de conjunctivale zak. Vermijd contact van de tip van het flesje met uw vingers of het oog.

Duw kort en krachtig op het flesje om een druppel in de conjunctivale zak van het aangedane oog/de aangedane ogen aan te brengen. Door de automatische dosering wordt bij elke pompbeweging exact één druppel vrijgesteld.

Als de druppel niet valt, schud deze dan zachtjes van de tip van het flesje af. Herhaal in dit geval stap 3.

4 Door nasolacrimale occlusie of het sluiten van de oogleden voor 2 minuten, wordt de systemische absorptie gereduceerd. Dit kan de systemische bijwerkingen verminderen en de lokale activiteit verhogen.

5 Sluit direct na gebruik de tip van het flesje af met de dop .

4.3 Contra-indicaties

Dualkopt is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor een of beide werkzame stoffen 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, sick-sinussyndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock,
- ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of hyperchloremische acidose.

De bovengenoemde contra-indicaties zijn gebaseerd op de bestanddelen van het product en zijn niet beperkt tot de combinatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

Hoewel lokaal toegediend, wordt timolol systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component timolol kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bèta-adrenerge blokkers. 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.

Cardiovasculaire/respiratoire reacties

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetalangina en 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 op 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 ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Er is melding gemaakt van respiratoire reacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na toediening van sommige oogheelkundige bètablokkers.

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

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dit geneesmiddel niet bestudeerd; daarom moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegepast.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is dit geneesmiddel niet bestudeerd; daarom moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegepast. Zie rubriek 4.3.

Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidogroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt. Daarom kunnen bij lokale toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamiden, waaronder ernstige reacties zoals syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse. Als er zich tekenen van een ernstige reactie of overgevoeligheid voordoen, moet gebruik van dit preparaat worden stopgezet.

Plaatselijke bijwerkingen aan het oog, zoals waargenomen bij gebruik van dorzolamidehydrochloride-oogdruppels, zijn ook waargenomen met dit geneesmiddel. Als dergelijke reacties optreden, moet stopzetting van de behandeling met dit geneesmiddel worden overwogen.

Anafylactische reacties

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

Gelijktijdige therapie

Additionele effecten van koolzuuranhydrase inhibitie

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers werd geassocieerd met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er bij gecombineerde dorzolamide/timolol formuleringen met conserveermiddel geen zuur-baseverstoringen

zijn waargenomen, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat Dualkopt een lokale koolzuuranhydraseremmer bevat die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op urolithiasis hebben tijdens gebruik van dit geneesmiddel.

Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire 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. Het gebruik van twee lokale bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Stopzetting van de behandeling

Als bij patiënten met coronaire hartziekten stopzetting van de oogdruppel timolol vereist is, moet net als met systemische bètablokkers, de behandeling geleidelijk worden afgebouwd.

Additionele effecten van bètablokkade

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. Abrupte stopzetting van een behandeling met een bètablokker kan verergering van de symptomen uitlokken.

Anesthesie bij chirurgie

Oogheelkundige bètablokkers kunnen de effecten van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patient timolol krijgt.

Behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

Effecten op het oog

De behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom vereist behalve oogdrukverlagende middelen ook nog therapeutische interventies. Dit geneesmiddel is niet bestudeerd bij patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intra-oculaire chirurgie zijn bij gebruik van dorzolamide cornea-oedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld. Er is een grotere kans op het ontstaan van corneaoedeem bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen. Als Dualkopt aan deze groepen patiënten wordt voorgeschreven, moeten de nodige voorzorgen worden getroffen.

Het loslaten van de choroidea

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

Cornea-aandoeningen

Opthalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea aandoeningen moeten met voorzichtigheid behandeld worden.

Net als met andere geneesmiddelen tegen glaucoom is een verminderde reactie op de oogdruppel timololmaleaat bij sommige patiënten na langdurige behandeling gemeld. Echter, in klinisch onderzoek waarin 164 patiënten minstens 3 jaar zijn gevolgd, is na aanvankelijke stabilisering geen significant verschil in gemiddelde intra-oculaire druk waargenomen.

Gebruik van contactlenzen

Dit product werd niet bestudeerd bij de dragers van contactlenzen

Sportbeoefenaars

Het gebruik van Dualkopt kan resulteren in een positieve dopingtest.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met Dualkopt.

In klinisch onderzoek werd een dorzolamide/timolol formulering gelijktijdig met de volgende systemische geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: ACE-remmers, calciumkanaalblockers, diuretica, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, waaronder acetylsalicylzuur, en hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen, insuline, thyroxine).

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer oogheelkundige bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblockers, geneesmiddelen die een depletie van catecholamine veroorzaken, bèta-blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica, guanethidine, narcotica en monoamineoxidase (MAO)-remmers.

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

Hoewel de gecombineerde dorzolamide/timolol formulering met conserveermiddel alleen weinig of geen effect op de pupilgrootte heeft, is er in enkele gevallen melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van ophthalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van antidiabetica versterken.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dualkopt mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Dorzolamide

Er zijn geen toereikende klinische gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen. Bij drachtige konijnen hadden toxische doses dorzolamide teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Timolol

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol 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 dit geneesmiddel tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dorzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten die dorzolamide kregen, werd een verminderde gewichtstoename van de nakomelingen waargenomen.

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen van timolol in oogdruppels, is het onwaarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen om klinische symptomen van bètablokkade te kunnen veroorzaken bij de zuigeling. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2. Als behandeling met Dualkopt nodig is, wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn data beschikbaar over de afzonderlijke actieve stoffen, maar niet over de vaste combinatie van dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Bij gebruik van therapeutische doses wordt echter geen effect op de vruchtbaarheid verwacht.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Dualkopt heeft een zwak effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen: zoals andere preparaten voor gebruik in het oog, kan het indruppelen een voorbijgaand wazig zien veroorzaken. Tot dit effect voorbij is, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek met een conserveermiddelvrije formulering van dorzolamide/timolol komen de waargenomen bijwerkingen overeen met bijwerkingen die eerder met de formulering dorzolamide/timolol met conserveermiddel, dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld.

In klinisch onderzoek zijn 1.035 patiënten met de formulering dorzolamide/timolol met conserveermiddel behandeld. Bij ongeveer 2,4% van alle patiënten werd de behandeling met dit geneesmiddel op grond van lokale bijwerkingen aan het oog stopgezet, bij ongeveer 1,2% van alle patiënten werd de behandeling op grond van een lokale bijwerking die allergie of overgevoeligheid (zoals ooglidontsteking en conjunctivitis) deed vermoeden, stopgezet.

De conserveermiddelvrije formulering van dorzolamide/timolol vertoonde een gelijkaardig veiligheidsprofiel als de formulering dorzolamide/timolol met conserveermiddel in een herhaalde dosis, dubbelblinde vergelijkende studie.

Timolol wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Bij toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de conserveermiddelvrije formulering van dorzolamide/timolol of van een van de bestanddelen in klinisch onderzoek of postmarketing gemeld:

De bijwerkingen worden geklasseerd volgens frequentie: zeer vaak: ($\geq 1/10$), vaak: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms: ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Samenvatting van de productkenmerken

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	formulering	zeer vaak	vaak	soms	zelden	niet bekend**
Immuun- systeem- aandoeningen	gecombineerde dorzolamide/ timolol conserveer- middelvrije formulering				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, rash, anafylaxie	
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde rash, anafylaxie	pruritus
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing					hypoglykemie
Psychische stoornissen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			depressie*	insomnia*, nachtmerries*, geheugenverlies	
Zenuwstelsel- aandoeningen	dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*		duizeligheid*, paresthesie*	
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*	duizeligheid*, syncope*	paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebrovasculair accident*, cerebrale ischemie	
Oogaandoeningen	gecombineerde dorzolamide/ timolol conserveer- middelvrije formulering	branden en prikken	conjunctivale injectie, wazig zicht, erosie van de cornea, jeuk aan het oog, tranen			
	dorzolamide- hydrochloride		ooglidontsteking*,	iridocyclitis*	irritatie, waaronder	het gevoel iets in het oog te

Samenvatting van de productkenmerken

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	formulering	zeer vaak	vaak	soms	zelden	niet bekend**
	oogdruppels, oplossing		ooglidirritatie*		roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea-oedeem*, oculaire hypotonie*, loslaten van de choroidea (na een glaucoom- operatie)*	hebben
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing		tekenen en symptomen van oogirritatie, waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*	Visusstoor- nis- sen, waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)*	ptosis, diplopie, loslaten van de choroidea na een glaucoom- operatie* (zie Bijzondere Waarschuwin- gen en voor- zorgen bij gebruik 4.4)	jeuk, tranen, roodheid, wazig zicht, cornea-erosie
Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tinnitus*	
Hartaandoe- ningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			bradycardie*	pijn op de borst*, hartklop- pingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok	Atrioventricu- lair blok, hartfalen
Bloedvat- aandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*	
Ademhalings- stelsel- en mediastinum- aandoeningen	gecombineerde dorzolamide/ timolol conserveer- middelvrije formulering		sinusitis		kortademigheid, respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme	
	dorzolamide- hydrochloride oogdruppels,				epistaxis*	Dyspneu

Samenvatting van de productkenmerken

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	formulering	zeer vaak	vaak	soms	zelden	niet bekend**
	oplossing					
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			dyspneu*	bronchospasme (met name bij patiënten met een preexistente broncho- spastische ziekte)*, respiratoir falen, hoest	
Maagdarm- stelselaandoe- ningen	gecombineerde dorzolamide/ timolol conserveer- middelvrije formulering	dysgeusie				
	dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		nausea*		keelirritatie, droge mond*	
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusie, abdominale pijn, braken
Huid- en onderhuid- aandoeningen	gecombineerde dorzolamide/ timolol conserveer- middelvrije formulering				Contactderma- titis, syndroom van Stevens- Johnson, toxische epidermale necrolyse	
	dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing				rash*	
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				alopecia*, psoriasiforme rash of exacerbatie van psoriasis*	huiduitslag
Skelet-, spierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				systemische lupus erythematosus	myalgie
Nier- en urine- aandoeningen	gecombineerde dorzolamide/ timolol conserveer- middelvrije formulering			urolithiasis		
Voortplan- tingsstelsel- en borst- aandoeningen	timololmaleaat oogdruppels, oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	seksuele disfunctie

Stelsel/ orgaanklasse (MedDRA)	formulering	zeer vaak	vaak	soms	zelden	niet bekend**
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoor- nissen	dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		asthenie/ vermoeidheid*			
	timololmaleaat oogdruppels, oplossing			asthenie/ vermoeidheid		

*Deze bijwerkingen zijn ook gemeld tijdens postmarketing gebruik met formulering dorzolamide/timolol met conserveermiddel.

**Additionele bijwerkingen zijn gezien met oogheelkundige bètablokkers en kunnen mogelijk ook optreden met de conserveermiddelvrije formulering van dorzolamide/timolol

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen door onbedoelde of opzettelijke inname van de formulering van dorzolamide/timolol met of zonder conserveermiddel.

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. De meest voorkomende tekenen en symptomen die bij overdosering van dorzolamide te verwachten zijn, zijn gestoorde elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijk effecten aan het centrale zenuwstelsel.

Er zijn slechts beperkte gegevens over een overdosering door onbedoelde of opzettelijke inname van dorzolamidehydrochloride bij mensen. Bij inname via de mond is slaperigheid gemeld. Bij lokale toediening is melding gedaan van nausea, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormaal dromen en dysfagie.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De elektrolytenpiegel in het serum (vooral kalium) en de pH van het bloed moeten worden gecontroleerd. Uit onderzoek blijkt dat timolol moeilijk dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij glaucoom en miotica, bètablokkers, timolol, combinaties, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Dualkopt bestaat uit twee componenten: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Deze beide componenten verlagen een verhoogde intra-oculaire druk door de afscheiding van kamerwater te verminderen, maar doen dat via een verschillend werkingsmechanisme.

Dorzolamidehydrochloride is een krachtige remmer van het humane koolzuuranhydrase II. Door remming van koolzuuranhydrase in het corpus ciliare in het oog neemt de afscheiding van kamerwater af, waarschijnlijk doordat de vorming van bicarbonaat-ionen langzamer verloopt waardoor het natrium- en vochttransport afneemt. Timololmaleaat is een niet-selectieve bètaadrenerge receptorblokker. Het exacte werkingsmechanisme waardoor timololmaleaat de intra-oculaire druk verlaagt, staat momenteel niet duidelijk vast, hoewel onderzoeken met fluoresceïne en tonografie uitwijzen dat de werking voornamelijk verband kan houden met een verminderde vorming van kamerwater. In sommige studies is echter ook een geringe toename van de uitstroom waargenomen. Het gecombineerde effect van deze twee geneesmiddelen leidt tot een additionele verlaging van de intra-oculaire druk (IOD) in vergelijking met toediening van de componenten afzonderlijk.

Na lokale toediening verlaagt dit geneesmiddel de verhoogde intra-oculaire druk, al of niet in samenhang met glaucoom. Verhoogde intra-oculaire druk is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van oogzenuwbeschadiging en glaucomateus gezichtsveldverlies. Dit geneesmiddel vermindert de intra-oculaire druk zonder de bij gebruik van miotica veelvoorkomende bijwerkingen zoals nachtblindheid, accommodatiespasmen en pupilvernauwing.

Dualkopt is een conserveermiddelvrije oogdruppels oplossing, aangeleverd in een multidosis flesje met een pomp

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

Tot 15 maanden durende klinische studies zijn verricht om het IOD-verlagend effect van een gecombineerde dorzolamide/timolol formulering met conserveermiddel tweemaal daags ('s ochtends en voor het slapen gaan) te vergelijken met 0,5% timolol en 2,0% dorzolamide (apart en gelijktijdig toegediend) bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie bij wie in de studies gelijktijdige behandeling aangewezen werd geacht. Het betrof hier zowel onbehandelde patiënten als patiënten die met monotherapie met timolol onvoldoende onder controle waren. De meeste patiënten werden voor opname in de studie alleen met een lokale bètablokker behandeld. In een analyse van de gecombineerde studies was het IOD-verlagend effect van een gecombineerde dorzolamide/timolol formulering met conserveermiddel tweemaal daags sterker dan dat van monotherapie met 2% dorzolamide driemaal daags of 0,5% timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van een gecombineerde dorzolamide/timolol formulering met conserveermiddel tweemaal daags was gelijk aan dat van gelijktijdige therapie met dorzolamide tweemaal daags en timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van een gecombineerde dorzolamide/timolol formulering met conserveermiddel tweemaal daags is op verschillende meetpunten gedurende de dag aangetoond en dit effect hield bij langdurige toediening aan.

In een actieve-behandeling-gecontroleerde, parallelle, dubbelblinde studie met 261 patiënten met verhoogde intra-oculaire druk ≥ 22 mm Hg in één of beide ogen, had de gecombineerde dorzolamide/timolol conserveermiddelvrije formulering een IOD verlagend effect dat gelijkaardig was aan dat van een gecombineerde dorzolamide/timolol formulering met conserveermiddel. Het veiligheidsprofiel van de gecombineerde dorzolamide/timolol conserveermiddelvrije formulering was gelijkaardig aan dat van de formulering met conserveermiddel.

Pediatrische patiënten

Er is een 3 maanden durend gecontroleerd onderzoek verricht met als primaire doelstelling de veiligheid van 2% dorzolamidehydrochloride oogdruppels vast te stellen bij kinderen jonger dan 6 jaar

oud. In dit onderzoek kregen 30 patiënten in de leeftijd vanaf 2 tot 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide of timolol monotherapie niet voldoende onder controle was Dualkopt in een open-label fase. De werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaal daagse toediening van Dualkopt over het algemeen goed verdragen, waarbij 19 patiënten de behandelingsperiode voltooiden en 11 patiënten stopten wegens chirurgie, verandering in medicatie of om andere redenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dorzolamidehydrochloride

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers kan bij lokale toediening van dorzolamidehydrochloride de werkzame stof bij aanzienlijk lagere doses en daarom met minder systemische absorptie zijn effect rechtstreeks op het oog uitoefenen. In klinisch onderzoek leidde dit tot een verlaging van de IOD zonder zuur-baseverstoringen of veranderingen in de elektrolytenhuishouding die bij orale koolzuuranhydraseremmers gezien worden.

Bij lokale toepassing bereikt dorzolamide de systemische circulatie. Om na te gaan in hoeverre het koolzuuranhydrase in het lichaam na lokale toediening geremd kan worden, werden de concentraties van de werkzame stof en metaboliet in de rode bloedcellen (RB) en het plasma en de koolzuuranhydraseremming in RB gemeten. Bij chronische toediening treedt er cumulatie van dorzolamide in RB op als gevolg van een 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-metaboliet die CA-II minder krachtig remt dan de werkzame moederstof maar ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metaboliet cumuleert ook in RB, waar het zich primair aan CA-I bindt. Er treedt enige binding van dorzolamide aan plasma-eiwitten op (ongeveer 33%). Dorzolamide wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden; de metaboliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Na stopzetting van de toediening is de afname van dorzolamide uit de RB non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de werkzame stof concentratie leidt, gevolgd door een tragere eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer vier maanden.

Na orale toediening van dorzolamide teneinde de maximale systemische blootstelling na langdurige lokale toediening in het oog te simuleren, werd binnen dertien weken de steady state bereikt. In de steady state was er bijna geen vrije werkzame stof of metaboliet in het plasma; de CA-remming in RB was minder dan die welke naar verwachting nodig zou zijn om een farmacologisch effect op de renale functie of de ademhaling te hebben. Soortgelijke farmacokinetische resultaten werden waargenomen na chronische lokale toediening van dorzolamidehydrochloride. Enkele oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring 30-60 ml/min) hadden echter een hogere metabolietconcentratie in RB, maar er waren geen relevante verschillen in koolzuuranhydraseremming en geen klinisch belangrijke systemische bijwerkingen die direct aan deze bevinding konden worden toegeschreven.

Timololmaleaat

In een onderzoek naar de concentratie van de werkzame stof in het plasma bij zes deelnemers werd de systemische blootstelling aan timolol na tweemaal daagse lokale toediening van oogdruppels timololmaleaat 0,5% bepaald. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na de ochtenddosis was 0,46 ng/ml en na de middagdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Dorzolamide

Bij voor drachtige konijnen toxische doses dorzolamide, geassocieerd met metabole acidose, werden wervelmisvormingen waargenomen.

Timolol

In dieronderzoek zijn geen teratogene effecten waargenomen.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxyethylcellulose
Mannitol (E421)
Natriumcitraat (E331)
Natriumhydroxide (E524) voor pH-stelling
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van het flesje: 2 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml (minstens 125 conserveermiddelvrije oogdruppels) of 10 ml (minstens 250 conserveermiddelvrije oogdruppels) multidosis flesje (HDPE) voorzien van een pomp met hulpstuk en een verzegelde dop.

Verpakkingsgrootten:

1 doos met één 5 ml flesje.
1 doos met één 10 ml flesje.
1 doos met drie 5 ml flesjes.
3 dozen met één 5 ml flesje, omwikkeld met een folie.
1 doos met twee 10 ml flesjes.
2 dozen met één 10 ml flesje, omwikkeld met een folie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

BE467404

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2017.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG (www.fagg-afimps.be).