

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trusmono 20 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 22,26 mg dorzolamidehydrochloride overeenkomend met 20 mg dorzolamide.

Elke druppel Trusmono bevat 0.73 mg dorzolamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze, licht viskeuze oplossing.

De oplossing heeft een pH tussen 5,0 en 6,0. De osmolaliteit van de oplossing bedraagt tussen 270 en 310 mOsm /kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trusmono is geïndiceerd:

- als bijkomende therapie bij bètablokkers,
- als monotherapie bij patiënten die niet reageren op bètablokkers of bij wie bètablokkers gecontra-indiceerd zijn

bij de behandeling van verhoogde intraoculaire druk bij:

- oculaire hypertensie,
- openhoekglaucoom,
- pseudo-exfoliatieve glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Als dorzolamide als monotherapie gebruikt wordt, is de dosering driemaal daags één druppel in de conjunctivale zak van het/de aangedane oog/ogen.

Als dorzolamide gebruikt wordt met een oogheelkundige bètablokker, is de dosering tweemaal daags één druppel in de conjunctivale zak van het/de aangedane oog/ogen.

Als dorzolamide in de plaats komt van andere oogdruppels tegen glaucoom, moet het gebruik van dat middel na een laatste toediening in de gebruikelijke dosering aan het eind van een dag worden gestaakt en moet de behandeling met dorzolamide op de volgende dag worden begonnen.

Als er meerdere oogdruppels gebruikt worden, moeten deze worden toegediend met telkens een interval van ten minste tien minuten.

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

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Trusmono is verpakt in een speciaal flesje dat ervoor zorgt dat de inhoud van het flesje steriel blijft. De patiënt moet uitgelegd worden dat de tip van het flesje niet in contact mag komen met de handen, oogleden of ogen.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Bij de behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. Dorzolamide is niet bestudeerd bij patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Dorzolamide bevat een sulfonamidegroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt en die ondanks de plaatselijke toediening systemisch wordt opgenomen. Daarom kunnen de bijwerkingen die aan oraal ingenomen sulfonamiden zijn toe te schrijven, waaronder ernstige reacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, ook bij plaatselijke toediening optreden.

Als er zich tekenen van een ernstige reactie of overgevoeligheid voordoen, moet gebruik van dit middel worden gestaakt.

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is gepaard gegaan met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er met dorzolamide geen zuur-baseverstoringen gemeld zijn, zijn er enkele meldingen van urolithiasis. Omdat dorzolamide een lokale koolzuuranhydraseremmer is die systemisch wordt geabsorbeerd, kan de kans op urolithiasis bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis en die dorzolamide gebruiken, verhoogd zijn.

Als allergische reacties, bijvoorbeeld conjunctivitis en reacties aan het ooglid worden waargenomen, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

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

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intraoculaire chirurgie zijn tijdens het gebruik van Trusmono cornea-oedeem en irreversibele

corneadecompensatie gemeld. Bij deze patiënten moet voorzichtigheid worden betracht bij lokale toepassing van dorzolamide.

Bij toediening van kamerwaterremmende therapie na een filtratie-ingreep is loslating van de choroidea met gelijktijdig oculaire hypotonie gemeld.

Pediatrische patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn met dorzolamide oogdruppels geen specifieke geneesmiddelinteractiestudies verricht.

In klinisch onderzoek is dorzolamide gelijktijdig met de volgende geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: timolol oogdruppels, betaxolol oogdruppels en systemisch te gebruiken geneesmiddelen waaronder ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen waaronder aspirine en hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen, insuline, thyroxine).

De samenhang tussen dorzolamide en miotica en sympathicomimetica is niet volledig geëvalueerd gedurende glaucoomtherapie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Diergegevens duiden niet op een effect van behandeling met dorzolamide op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Gegevens bij mensen ontbreken.

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

4.8 Bijwerkingen

Dorzolamide is in gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies bij meer dan 1400 personen beoordeeld. In langdurige studies bij 1108 patiënten die werden behandeld met dorzolamide als monotherapie of als adjuvans bij een oogheelkundige bètablokker, waren geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen aan het oog, vooral conjunctivitis en reacties aan het ooglid, de meest voorkomende oorzaak van stopzetting (ongeveer 3 %) van de behandeling met dorzolamide.

Gedurende klinisch onderzoek of bij postmarketing surveillance zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Bijwerkingen worden voorgesteld volgens Systeem / Orgaanklasse in tabel 1. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem /Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
	Zelden	Duizeligheid, paresthesieën
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	Branden en prikken
	Vaak	Oppervlakkige keratitis punctata, tranen, conjunctivitis, ooglidontsteking, jeuk aan het oog, ooglidirritatie, wazig zien
	Soms	Iridocyclitis
	Zelden	Irritatie waaronder roodheid, pijn, korstjes op de oogleden, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), corneaoedeem, oculaire hypotonie en loslating van de choroidea na een filtratie-ingreep
	Niet bekend	Het gevoel iets in het oog te hebben
	<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel -, borstkas - en mediastinumaandoeningen</i>	Zelden	Epistaxis
	Niet bekend	Dyspneu
<i>Maagdarmstelsel aandoeningen</i>	Vaak	Misselijkheid, bittere smaak
	Zelden	Keel irritatie, droge mond
<i>Huid - en onderhuidaandoeningen</i>	Zelden	Contactdermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Zelden	Urolithiasis
<i>Algemene aandoeningen toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Asthenie/vermoeidheid
	Zelden	Overgevoeligheid: objectieve en subjectieve symptomen van plaatselijke (palpebrale) en systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria en pruritus, uitslag, kortademigheid, zelden bronchospasme

Onderzoeken

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

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over een overdosis bij mensen door onbedoelde of bewuste inname van dorzolamidehydrochloride.

Symptomen

De volgende verschijnselen zijn gemeld: bij orale inname: slaperigheid; bij lokale toediening: misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormaal dromen en dysfagie.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Verstoring van de elektrolytenhuishouding, ontwikkeling van een acidose en eventueel CZS-effecten kunnen optreden. De elektrolytenpiegels in het serum (vooral kalium) en de pH van het bloed moeten worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij glaucoom en miotica, koolzuuranhydraseremmers, dorzolamide

ATC-code: S01EC03

Werkingsmechanisme

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

Trusmono bevat dorzolamidehydrochloride, een krachtige remmer van het menselijke koolzuuranhydrase II. Na toediening in het oog verlaagt dorzolamide de verhoogde intraoculaire druk, ongeacht of deze met glaucoom samenhangt. Een verhoogde IOD is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van schade aan de nervus opticus en gezichtsveldverlies. Dorzolamide veroorzaakt geen pupilvernauwing en vermindert de IOD zonder bijwerkingen als hartfrequentie of bloeddruk.

Lokale bètablokkers verlagen de IOD ook door de productie van kamerwater te verminderen, maar via een ander werkingsmechanisme. Uit onderzoek blijkt dat als dorzolamide aan een lokale bètablokker wordt toegevoegd, er een additieve verlaging van de IOD optreedt; deze bevinding komt overeen met de gemelde additieve effecten van bètablokkers en orale koolzuuranhydraseremmers.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

Volwassenen

Bij patiënten met glaucoom of intraoculaire drukverhoging is de werkzaamheid van dorzolamide driemaal daags als monotherapie (uitgangswaarde IOD \geq 23 mmHg) of tweemaal daags als aanvullende behandeling bij oogheelkundige bètablokkers (uitgangswaarde IOD \geq 22 mmHg) aangetoond in grootschalige klinische studies die tot één jaar duurden. Het oogdrukverlagende effect van dorzolamide als monotherapie en als aanvullende behandeling blijkt de hele dag aan te houden en dit effect bleef bij langdurige toediening gehandhaafd.

De werkzaamheid bij langdurige monotherapie kwam overeen met die van betaxolol en was iets minder dan timolol. Bij gebruik als aanvullende behandeling naast oogheelkundige bètablokkers vertoonde dorzolamide een additionele IOD-verlaging die overeenkwam met viermaal daags pilocarpine 2 %.

Pediatrische patiënten

Een drie maanden durend dubbelblind, met actieve behandeling gecontroleerd multicenteronderzoek is verricht bij 184 (122 voor dorzolamide) pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 week tot < 6 jaar met glaucoom of verhoogde intraoculaire druk (baseline-IOD > 22 mmHg) om de veiligheid van dorzolamide te beoordelen als dit lokaal 3 dd wordt toegediend.

Bij ongeveer de helft van de patiënten in beide behandelingsgroepen werd congenitaal glaucoom vastgesteld; andere veelvoorkomende etiologieën waren Sturge-Weber-syndroom, iridocorneale mesenchymale dysgenese en afakie. De verdeling van leeftijd en behandelingen in de monotherapiefase was als volgt:

	Dorzolamide 2 %	Timolol
Leeftijdcohort < 2 jaar	N=56 Leeftijdgebied: 1 tot 23 maanden	Timolol GS 0,25 % N=27 Leeftijdgebied: 0,25 tot 22 maanden
Leeftijdcohort \geq 2-< 6 jaar	N=66 Leeftijdgebied: 2 tot 6 jaar	Timolol 0,50 % N=35 Leeftijdgebied: 2 tot 6 jaar

Over beide leeftijdcohorten werden ongeveer 70 patiënten minstens 61 dagen en ongeveer 50 patiënten 81-100 dagen behandeld.

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

In zijn algemeenheid bracht deze studie geen andere veiligheidskwesties bij kinderen aan het licht: bij ongeveer 26 % (20 % bij dorzolamide monotherapie) van de kinderen werden genesmiddelgerelateerde bijwerkingen vastgesteld, waarvan de meeste lokale, niet-ernstige effecten aan het oog waren, zoals brandend en prikkend gevoel in het oog, injectie en pijn in het oog. Bij een gering percentage, < 4 %, werd cornea-oedeem of waas voor de ogen gemeld. De frequentie van lokale reacties bleek bij de comparator ongeveer gelijk te zijn. Postmarketing is metabole acidose gemeld bij de zeer jonge patiënten, met name die met nierimmaturiteit/-functiestoornis.

De resultaten op het gebied van effectiviteit bij kinderen maken aannemelijk dat de in de dorzolamidegroep waargenomen gemiddelde IOD-verlaging vergelijkbaar was met die in de timololgroep, al was er een licht numeriek voordeel voor timolol.

Er zijn geen effectiviteitsgegevens uit langer durende (> 12 weken) studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 op het oog uitoefenen. In klinisch onderzoek met dorzolamide 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 werkzame stof- en metabolietconcentraties in rode bloedcellen (RB) en plasma en koolzuuranhydrase (KA)-remming in RB gemeten. Bij chronische toediening treedt er cumulatie van dorzolamide in RB op als gevolg van een selectieve binding aan KA-II waarbij de concentraties vrije werkzame stof in het plasma uiterst laag blijven. De werkzame moederstof vormt een enkele N-desethyl-metaboliet die KA-II minder krachtig remt dan de werkzame moederstof maar ook een minder actief iso-enzym (KA-I) remt. De metaboliet cumuleert ook in RB, waar het zich primair aan KA-I bindt. Er treedt enige binding van dorzolamide aan plasmaeiwitten 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 eliminatie van dorzolamide uit de RB, non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de werkzame stofconcentratie 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 KA-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 verkregen na chronische lokale toediening van dorzolamide.

Enkele oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte CrCl 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De belangrijkste bevindingen bij dieronderzoek met oraal toegediend dorzolamidehydrochloride hielden verband met de farmacologische effecten van systemische koolzuuranhydraseremming. Sommige bevindingen waren soortspecifiek en/of waren het gevolg van metabole acidose. Bij voor drachtige konijnen toxische doses dorzolamide, geassocieerd met metabole acidose, werden wervelmisvormingen waargenomen.

In klinisch onderzoek vertoonden de patiënten geen tekenen van metabole acidose of veranderingen van de elektrolyten in het serum die op systemische KA-remming zouden wijzen. Daarom is het niet te verwachten dat de effecten die bij dierstudies gezien werden ook zouden worden waargenomen bij patiënten die therapeutische doses dorzolamide kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxyethyl cellulose (E1525)
Mannitol (E421)
Natriumcitraat (E331)
Natriumhydroxide (E524) voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Drie jaar.

Na eerste opening van het flesje mag Trusmono niet langer dan 28 dagen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Witte LDPE-fles met witte Novelia HDPE-tuit en blauw siliconen ventiel en een witte verzegelde HDPE-schroefdop. Elke fles heeft een vulvolume van 5 ml.

De volgende verpakkingsgroottes zijn beschikbaar: verpakking met 1 of 3 flessen met 5 ml oplossing.

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

Rockmed Pharma BV
Moorland 3F
5688 GA Oirschot

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

Ingeschreven in het register onder RVG 123865.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST