

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor dorzolamide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De meeste houders van een vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouders) hebben melding gemaakt van geïsoleerde gevallen van *dyspneu*. Voor het oorspronkelijke geneesmiddel werden cumulatief 142 ongewenste voorvallen (bijwerkingen) gemeld, waaronder 31 tijdens de evaluatieperiode. Hoewel beperkte informatie is verschaft over gevallen die zich tijdens de evaluatieperiode hebben voorgedaan, is uit analyse van de cumulatieve gegevens gebleken dat, ondanks het feit dat sommige gevallen slecht zijn gedocumenteerd of dat er sprake was van storende factoren, er minstens 41 gevallen een positieve dechallenge hebben (dorzolamide werd als enige geneesmiddel stopgezet) en 8 gevallen een positieve rechallenge (hernieuwde toediening) hebben. Deze gegevens wijzen op een causaal verband tussen dorzolamide en dyspneu.

Een plausibel farmacologisch mechanisme voor deze ongewenste bijwerking van het geneesmiddel zou kunnen zijn dat dorzolamide een koolzuuranhydraseremmer is en dat systemische absorptie mogelijk is wanneer het in het oog wordt toegediend. Koolzuuranhydraseremmers remmen namelijk de reabsorptie van NaHCO_3 in de proximale tubulus en veroorzaken zo de afscheiding van bicarbonaat, wat kan leiden tot metabole acidose door baseverlies. Dyspneu is een van de eerste tekenen van metabole acidose. Opgemerkt moet worden dat in de samenvatting van de productkenmerken van andere koolzuuranhydraseremmers dyspneu reeds vermeld staat als bijwerking.

De meeste vergunninghouders hebben melding gemaakt van geïsoleerde gevallen van *het gevoel iets in het oog te hebben*. Voor het oorspronkelijke geneesmiddel werden in totaal 43 ongewenste voorvallen met de voorkeursterm “gewaarwording van vreemd lichaam” en 44 met de voorkeursterm “het gevoel iets in het oog te hebben” gemeld, waaronder 13 tijdens de evaluatieperiode. Hoewel beperkte informatie is verschaft over gevallen die zich tijdens de evaluatieperiode hebben voorgedaan, is uit analyse van de cumulatieve gegevens gebleken dat de arts of apotheker in de helft van de gevallen oordeelde dat de bijwerking aan dorzolamide was gerelateerd.

Het gevoel dat er iets in het oog zit, is een bijwerking waarvan bij oogdruppels vaak melding wordt gemaakt. Dit gevoel kan meerdere oorzaken hebben, zoals aandoeningen van het hoornvlies, allergische reactie, oogontsteking of oogirritatie. Van deze laatste drie verklaringen is bekend dat ze worden veroorzaakt door dorzolamide-oogdruppels. In de meeste gevallen waarin voor dorzolamide bijwerkingen werden gemeld, was er sprake van oogirritatie of roodheid, zodat het gevoel dat er iets in het oog zit het symptoom kan zijn van een allergische reactie of oogirritatie en daarom indirect aan het gebruik van dorzolamide kan worden gelinkt.

In het licht van de gegevens die in de beoordeelde PSUR werden gepresenteerd, is het PRAC van mening dat de wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die dorzolamide bevatten, gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dorzolamide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) dorzolamide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die dorzolamide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse (SOC) “Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen” met de frequentie “niet bekend”:

- Dyspneu

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse (SOC) “Oogaandoeningen” met de frequentie “niet bekend”:

- Het gevoel iets in het oog te hebben

Bijsluiter

- Rubriek 4

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Kortademigheid

- Het gevoel iets vreemds in het oog te hebben (het gevoel dat er iets in uw oog zit)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	22 december 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	22 februari 2017