

 22. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dorzolamid/Timolol "Medical Valley", øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32165

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml indeholder dorzolamidhydrochlorid svarende til 20 mg dorzolamid og timololmaleat svarende til 5 mg timolol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

En ml øjendråbeopløsning indeholder 0,075 mg benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, let viskøs, farveløs vandig opløsning med en pH på 5,0-6,0 og en osmolaritet på 242‑323 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" er indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når topikal beta-blokker monoterapi ikke er sufficient.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er en dråbe Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" i (konjunktivalsækken i) de(t) berørte øje(ne) to gange daglig.

Hvis et andet topikalt oftalmologisk præparat anvendes, skal Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" og det andet præparat administreres med mindst 10 minutters mellemrum.

Patienter bør instrueres i at vaske hænder før brug og i at undgå berøring af øjet eller øjenomgivelser med spidsen af beholderen.

For at sikre korrekt dosis må hullet i spidsen af beholderen ikke udvides.

Patienter bør også instrueres i, at øjendråber, hvis de håndteres forkert, kan blive kontamineret af almindelige bakterier, som er kendt for at forårsage øjeninfektioner. Alvorlige skader på øjet og deraf følgende tab af synet kan blive resultatet af brug af kontaminerede opløsninger.

Patienter bør informeres om den korrekte håndtering af Dorzolamid/Timolol "Medical Valley"-beholdere.

Administration

1. Anbrudsanordningen på flaskens hals skal brydes før lægemidlet bruges første gang. Det er normalt, at der er et mellemrum mellem flasken og beskyttelseshætten.
2. Beskyttelseshætten fjernes fra flaskespidsen.
3. Patientens hoved bøjes tilbage, og det nederste øjenlåg trækkes forsigtigt nedad for at forme en lille lomme mellem øjenlåget og øjet.
4. Flasken vendes på hovedet og trykkes, indtil en enkelt dråbe er dispenseret i øjet. FLASKESPIDSEN MÅ IKKE BERØRE ØJE ELLER ØJENLÅG
5. Trin 3 og 4 gentages med det andet øje, hvis nødvendigt.
6. Beskyttelseshætten sættes tilbage på flaskespidsen og flasken skal lukkes umiddelbart efter brug.

Når der anvendes nasolacrimal okklusion, eller når øjenlågene lukkes i 2 minutter, reduceres den systemiske absorption. Dette kan resultere i et fald i systemiske bivirkninger og en stigning i lokal aktivitet.

*Pædiatrisk population*

Virkningen hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

Sikkerhed hos børn i alderen 0 til 2 år er ikke fastslået. (For information om sikkerhed hos patienter ≥ 2 år og < 6 år se pkt. 5.1).

**4.3 Kontraindikationer**

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" er kontraindiceret til patienter med:

* Reaktiv luftvejssygdom, inklusive astma bronkiale eller astma bronkiale i anamnesen, eller svær, kronisk, obstruktiv lungesygdom.
* Sinusbradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok grad II eller III, der ikke kontrolleres med pacemaker, åbenlyst hjertesvigt, kardiogent shock.
* Svær nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min) eller hyperkloræmisk acidose.
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ovennævnte er baseret på de enkelte komponenter og er ikke unikt for kombinationen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Kardiovaskulære/respiratoriske reaktioner*

Tilsvarende andre topikalt administrerede oftalmologiske præparater, absorberes timolol systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger forekomme, som ses ved systemiske beta-blokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For reduktion af systemisk absorption se pkt. 4.2.

*Hjertesygdomme*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og hypotension bør behandling med beta-blokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre aktive substanser bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære sygdomme bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og bivirkninger.

På grund af dets negative effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

*Vaskulære sygdomme*

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/-sygdomme (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

*Respiratoriske sygdomme*

Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere.

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

*Samtidig behandling*

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk betablokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk betablokker.

Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale betaadrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dorzolamid og orale carboanhydrasehæmmere anbefales ikke.

Leverinsufficiens

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" øjendråber er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens og bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Immunologi og overfølsomhed

Tilsvarende andre topikalt administrerede lægemidler absorberes dette lægemiddel systemisk.

Dorzolamid indeholder en sulfonamidgruppe, som også forekommer i sulfonamider.

Derfor kan samme type af bivirkninger, der ses ved systemisk administration af sulfonamider, opstå ved topikal applikation, inklusive alvorlige reaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Hvis der opstår tegn på alvorlige reaktioner eller overfølsomhed, seponeres brugen af dette produkt.

Lokale bivirkninger i øjnene svarende til dem, der er rapporteret i forbindelse med brug af dorzolamidhydrochlorid øjendråber, er set ved brug af Dorzolamid/Timolol "Medical Valley". Hvis sådanne reaktioner opstår, bør det overvejes at seponere behandling med Dorzolamid/Timolol "Medical Valley".

Under behandling med betablokkere kan patienter, med atopi eller svær anafylaksi over for forskellige allergener i anamnesen, reagere kraftigt på gentaget eksponering for sådanne allergener og ikke respondere på den typiske dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

*Seponering af behandling*

Som med systemiske betablokkere bør seponering af behandling foregå gradvist, hvis seponering af oftalmologisk timolol er nødvendig hos patienter med koronar hjertesygdom.

Yderligere virkninger af betablokade

*Hypoglykæmi/diabetes*

Betablokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hyperthyreoidisme. Abrupt seponering af behandling med betablokkere kan forværre symptomerne.

*Korneale sygdomme*

Oftalmologiske betablokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

*Anæstesi ved kirurgi*

Betablokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske betaagonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

Behandling med betablokkere kan forværre symptomerne på myastenia gravis.

*Yderligere virkninger af carboanhydrasehæmning*

Behandling med orale carboanhydrasehæmmere er blevet forbundet med urolithiasis som følge af ubalancer i syre-base-forholdet, især hos patienter med calculus renis i anamnesen. Selvom der ikke er observeret ubalancer i syre-base-forholdet ved brug af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning, er der rapporteret om sjældne tilfælde af urolithiasis. Eftersom Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder en topikal carboanhydrasehæmmer, der absorberes systemisk, kan patienter med calculus renis i anamnesen have en øget risiko for urolithiasis, mens Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" bruges.

Andre

Behandling af patienter med akut snævervinklet glaukom kræver terapeutiske interventioner ud over okulære hypotensive lægemidler. Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" har ikke været undersøgt hos patienter med akut snævervinklet glaukom.

Der er rapporteret kornealt ødem og irreversibel korneal dekompensation hos patienter med allerede eksisterende kronisk korneadefekt og/eller intraokulær operation i anamnesen under behandling med dorzolamid. Der er øget risiko for udvikling af kornealt ødem hos patienter med lavt antal endotelceller. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" til denne gruppe patienter.

Choroidalløsning har været rapporteret ved samtidig administration af vandig tryksænkende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

Som ved brug af andre antiglaukommidler er der hos nogle patienter rapporteret formindsket respons på oftalmologisk timololmaleat efter langvarig behandling. Imidlertid er der i kliniske undersøgelser, hvor 164 patienter er fulgt i mindst 3 år, ikke set nogen signifikant forskel i det gennemsnitlige intraokulære tryk efter initial stabilisering.

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder benzalkoniumchlorid

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" indeholder konserveringsmidlet benzalkonium­chlorid, som er kendt for at misfarve bløde kontaktlinser. Kontaktlinser skal fjernes før applicering og der skal gå mindst 15 minutter før genindsættelse.

Det er rapporteret at benzalkoniumchlorid forårsager øjenirritation, symptomer på tørre øjne og påvirker tårefilmen og den corneale overflade. Skal bruges med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor cornea er beskadiget.

Patienter skal monitoreres i tilfælde af forlænget brug.

Pædiatrisk population

Se pkt. 5.1.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Specifikke interaktionsundersøgelser med andre lægemidler er ikke udført med Dorzolamid/Timolol "Medical Valley".

I kliniske undersøgelser har Dorzolamid/Timolol "Medical Valley", uden tegn på bivirkninger, været brugt samtidig med følgende systemiske lægemiddelstoffer: ACE-hæmmere, calcium kanalblokkere, diuretika, nonsteroide antiinflammatorika, herunder acetylsalisylsyre og hormoner (f.eks. østrogen, insulin og thyroxin).

Effekterne er potentielt additive med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere med orale calcium kanalblokkere, katekolamin-depleterende lægemidler eller betaadrenerge blokerende lægemidler, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika, guanethidin, narkotika eller monoaminooxidase (MAO)-hæmmere.

Forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) er blevet rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6 hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Skønt Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" alene har en lille eller ingen effekt på pupilstørrelsen, er mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinefrine) lejlighedsvis rapporteret.

Betablokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

Orale betaadrenerge blokerende lægemidler kan forværre den tilbagevenden hypertension, som kan opstå ved seponering af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditet.

*Dorzolamid*

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data hos gravide kvinder. Hos kaninafkom havde dorzolamid teratogenetisk virkning, når moderen fik toksiske doser dorzolamid (se pkt. 5.3).

*Timolol*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af timolol hos gravide. Timolol bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når betablokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos nyfødte, når betablokkere har været administreret frem til fødslen. Hvis Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første levedage.

Amning

Det vides ikke, om dorzolamid udskilles i modermælk. Hos diegivende rotter, der fik dorzolamid, sås der formindsket vægtøgning hos afkommet. Betablokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det ikke sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Hvis behandling med Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" er påkrævet, anbefales amning ikke.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser med henblik på indvirkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Mulige bivirkninger som sløret syn kan påvirke nogle patienters evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske undersøgelser med Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" har bivirkningerne været i overensstemmelse med dem, der har været rapporteret for dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat.

1035 patienter har været behandlet med dorzolamid/timolol i kliniske studier. Ca. 2,4 % af patienterne afbrød behandlingen med lægemidlet på grund af lokale okulære bivirkninger; ca. 1,2 % af alle patienter afbrød behandlingen på grund af lokale bivirkninger fremkaldt af allergi eller overfølsomhed (såsom øjenlågsinflammation og konjunktivitis).

Tilsvarende andre topikalt administrerede lægemidler absorberes dorzolamid/timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage tilsvarende bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration.

Følgende bivirkninger er rapporteret med dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning eller et af indholdsstofferne enten under kliniske undersøgelser eller efter markedsføring:

[Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000). Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)].

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse (MedDRA)** | **Formulering** | **Meget****almindelig** | **Almindelig** | **Ikke****almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immun-systemet** | Dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning |  |  |  | tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
| Timolol-maleat øjendråber, opløsning |  |  |  | tegn og symptomer på allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, lokal og generaliseret udslæt, anafylaksi | pruritus |
| **Metabolisme og ernæring** | Timolol-maleat øjendråber, opløsning |  |  |  |  | hypoglykæ-mi |
| **Psykiske forstyrrelser** | Timolol-maleat øjendråber, opløsning |  |  | depression\* | insomni\*, mareridt\*, hukommel-sestab | hallucina-tioner |
| **Nervesystemet** | Dorzolamid-hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | hovedpine\* |  | svimmel-hed\*, paræstesi\* |  |
| Timolol-maleat øjendråber, opløsning |  | hovedpine\* | svimmel-hed\*, synkope\* | paræstesi\*, stigning i tegn og symptomer på myasthenia gravis, nedsat libido\*, cerebrovasku-lær hændelse\*, cerebral iskæmi |  |
| **Øjne** | Dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning | brænden og svien | conjunktival infektion, sløret syn, korneal erosion, øjenkløe, tåreflåd |  |  |  |
| Dorzolamid-hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | øjenlågsin-flammation\*, øjenlågsirri-tation\* | iridocyclitis\* | irritation herunder rødme\*, smerte\*, skorpedannel-se på øjenlågene\*, forbigående myopi (som resolverer ved seponering), kornealt ødem\*, okulær hypotoni\*, choroidalløsning (efter filtrations-kirurgi)\* | følelse af fremmed-legeme i øjet |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | tegn og symptomer på okulær irritation inklusive blefaritis\*, keratitis\*, nedsat følsomhed i cornea, og tørre øjne\*  | synsforstyr-relser inklusive refraktive ændringer (i nogle tilfælde pga. seponering af miotisk behandling)\* | ptose, diplopi, choroidalløsning efter filtrationskirurgi\* (se pkt. 4.4)  | kløe, tåreflåd, rødme, sløret syn, korneal erosion |
| **Øre og labyrint** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | tinnitus\* |  |
| **Hjerte** | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | palpitationer, takykardi |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | bradykardi\* | brystsmerter\*, palpitationer\*, ødem\*, arytmi\*, kongestiv hjerteinsufficiens\*, hjertestop\*, hjerteblok | atrioventrikulært blok, hjertesvigt |
| **Vaskulære sygdomme** | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | hypertension |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | hypotension\*, klaudikation, Raynaud's fænomen\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning |  | sinusitis |  | åndenød, respirationsinsufficiens, rhinitis, sjælden bronkospasmer  |  |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | epistaxis\* | dyspnø |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | dyspnø\* | bronkospas-mer (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospas-tisk sygdom)\*, respirations-insufficiens, hoste\* |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning | dysgeusi |  |  |  |  |
| Dorzolamid-hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | kvalme\* |  | halsirritation, tør mund\* |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | kvalme\*, dyspepsi\* | diarré, tør mund\*,  | dysgeusi, mavesmerter, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | Dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning |  |  |  | kontaktderma-titis, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |  |
| Dorzolamid-hydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | udslæt\* |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | alopecia\*, psoriasislignende udslæt eller forværring af psoriasis\* | hududslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | systemisk lupus erythematosus | myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | Dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning |  |  | urolithiasis |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | peyronies sygdom\*, nedsat libido | seksuel dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Dorzolamid-hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | asteni/træt­hed\* |  |  |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | asteni/træthed\* |  |  |

\* Disse bivirkninger blev også observeret for dorzolamid/timolol oftalmologisk opløsning efter markedsføring.

\*\* Yderligere bivirkninger set med oftalmologiske betablokkere, som potentielt kan forekomme med Dorzolamid/Timolol "Medical Valley".

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen data fra mennesker med hensyn til overdosering ved uheld eller forsætlig indtagelse af Dorzolamid/Timolol "Medical Valley".

Symptomer

Der har været rapporter om utilsigtet overdosering med timololmaleat-øjendråber resulterende i systemiske virkninger svarende til dem, der ses ved systemisk betaadrenerge blokerende lægemidler, såsom svimmelhed, hovedpine, kortåndethed, bradykardi, bronkospasme og hjertestop. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering med dorzolamid er elektrolytforstyrrelser, udvikling af acidotisk tilstand og mulige indvirkninger på centralnervesystemet.

Der findes kun beskeden information vedrørende utilsigtet eller tilsigtet human overdosering med dorzolamidhydrochlorid. Der er rapporteret døsighed ved oral indtagelse. Ved topikal anvendelse er følgende rapporteret: Kvalme, svimmelhed, hovedpine, træthed, abnorme drømme og dysfagi.

Behandling

Behandling bør være symptomatisk og understøttende. Serumelektrolytniveau (især kalium) og blod-pH-niveau bør monitoreres. Undersøgelser har vist, at timolol ikke er umiddelbart dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaucom-midler og miotika, beta-blokerende midler, timolol, kombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" består af to komponenter: Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. Hver af de to komponenter nedsætter forhøjet intraokulært tryk ved at reducere kammervæskesekretionen, men ved forskellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydrochlorid er en potent hæmmer af human carboanhydrase II. Hæmning af carboanhydrase i øjets ciliare processer nedsætter kammervæskesekretionen, antagelig ved at nedsætte dannelsen af bicarbonat-ioner med efterfølgende reduktion i natrium- og væsketransport. Timololmaleat er en non-selektiv adrenerg betablokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i reduktion af intraokulært tryk er ikke helt klarlagt endnu. En fluorescinundersøgelse og tonografiundersøgelser indikerer dog, at den dominerende faktor kan være relateret til reduceret væskedannelse. Der er imidlertid i nogle undersøgelser set en lille stigning i udstrømningsfaciliteten. Den kombinerede effekt af disse to midler resulterer i en yderligere reduktion af det intraokulære tryk (IOP) sammenlignet med de enkelte komponenter administreret alene.

Efter topikal administration reducerer Dorzolamid/Timolol "Medical Valley" forhøjet intraokulært tryk, uanset om det er associeret med glaukom eller ej. Forhøjet intraokulært tryk er en betydningsfuld risikofaktor for patogenesen af synsnerveødelæggelse og tab af synsfelt i forbindelse med glaukom. Lægemidlet reducerer det intraokulære tryk uden de sædvanlige miotiske bivirkninger såsom natteblindhed, akkomodationsspasme og pupilkonstriktion.

Farmakodynamisk virkning

*Kliniske virkning*

Der er udført undersøgelser af op til 15 måneders varighed med henblik på at sammenligne den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning administreret to gange dagligt (morgen og aften) med individuelt og samtidigt administreret 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvor samtidig behandling i undersøgelsen ansås for passende. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med timololmonoterapi. Størstedelen af patienterne blev behandlet med topikal betablokkermonoterapi inden inklusion i undersøgelsen. I en analyse i de kombinerede undersøgelser var den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning administreret to gange daglig større end den ved monoterapi med enten 2 % dorzolamid administreret tre gange dagligt eller 0,5 % timolol administreret to gange dagligt. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning administreret to gange dagligt var den samme som ved samtidig behandling med dorzolamid administreret to gange dagligt og timolol administreret to gange dagligt. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning administreret to gange dagligt blev, ved måling på forskellige tidspunkter, demonstreret på forskellige tidspunkter gennem hele dagen, og denne virkning blev bibeholdt ved langtidsbehandling.

Pædiatrisk population

Der er udført en 3-måneders kontrolleret undersøgelse med det primære formål at dokumentere sikkerheden af 2 % dorzolamidhydrochlorid øjendråber til børn under 6 år. I denne undersøgelse fik 30 patienter < 6 år og ≥ 2 år, hvis IOP ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med monoterapi med dorzolamid eller timolol, dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning i et åbent klinisk studie. Der er ikke påvist effekt hos disse patienter. I denne lille gruppe af patienter var administration af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning 2 gange dagligt generelt veltolereret hos 19 patienter, der fuldførte behandlingsperioden og 11 patienter ophørte med behandling på grund af operation, ændring i medicinering eller af andre grunde.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dorzolamidhydrochlorid

Til forskel fra orale carboanhydrasehæmmere, tillader topikal administration af dorzolamidhydrochlorid lægemiddelstoffet at udøve dets virkning direkte på øjet ved betydeligt lavere doser og derfor med ringere systemisk påvirkning. I kliniske undersøgelser resulterede dette i en reduktion i IOP uden de syre-base-forstyrrelser eller elektrolytændringer, som er karakteristiske for orale carboanhydrasehæmmere.

Administreret topikalt, optages dorzolamid i det systemiske kredsløb. For at kunne vurdere potentialet for systemisk carboanhydrasehæmning efter topikal administration måltes lægemiddelstof- og metabolitkoncentrationer i erytrocytter og plasma samt carboanhydrase­hæmning i erytrocytter. Dorzolamid akkumuleres i erytrocytter ved kronisk dosering som et resultat af selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave koncentrationer af frit lægemiddelstof opretholdes i plasma. Moderlægemiddelstoffet danner en enkelt N-desethyl metabolit, som mindre potent end moderlægemiddelstoffet hæmmer CA-II, men som også hæmmer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i erytrocytter, hvor den primært bindes til CA-I. Dorzolamid bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 33 %). Dorzolamid udskilles primært uforandret i urinen; metabolitten udskilles også i urinen. Efter endt dosering udtømmes dorzolamid af erytrocytter non-lineært, hvilket initialt resulterer i et hurtigt fald i lægemiddelstofkoncentrationen, fulgt af en mere langsom eliminationsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid blev givet oralt for at simulere den maksimale systemiske påvirkning efter langvarig topikal steady state administration i øjet, blev steady state nået inden for 13 uger. Ved steady state var der næsten intet frit lægemiddelstof eller metabolit i plasma. CA-hæmning i erytrocytter var mindre end det, som antages at være nødvendigt for at opnå en farmakologisk effekt på nyrefunktionen eller respiration. Tilsvarende farmakokinetiske resultater blev observeret efter kronisk topikal administration af dorzolamidhydrochlorid. Imidlertid havde nogle ældre patienter med nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance 30-60 ml/min) højere metabolit-koncentrationer i erytrocytter, men ingen betydningsfuld forskel i carboanhydrasehæmning, og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger kunne direkte henføres til dette fund.

Timololmaleat

I en undersøgelse af plasmalægemiddelstofkoncentrationen hos 6 forsøgspersoner blev den systemiske påvirkning af timolol målt efter topikal administration af timololmaleat øjendråber 0,5 % 2 gange dagligt. Gennemsnitlig peak plasma-koncentrationen var 0,46 ng/ml efter morgendosering og 0,35 ng/ml efter eftermiddagsdosering.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den okulære og systemiske sikkerhedsprofil af de individuelle komponenter er velundersøgt.

Dorzolamid

Hos kaninafkom blev der observeret misdannelser af hvirvellegemer, når moderen fik toksiske doser af dorzolamid, hvilket resulterede i metabolisk acidose.

Timolol

Dyreundersøgelser har ikke vist teratogenetisk virkning.

Derudover er der ikke set okulære bivirkninger hos dyr behandlet topikalt med dorzolamidhydrochlorid- og timololmaleatøjendråber eller med samtidig administreret dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. *In vitro* og *in vivo* undersøgelser med hver af komponenterne afslørede ikke mutagent potentiale. Derfor forventes der ingen signifikant risiko for human sikkerhed med terapeutiske doser af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Hydroxyethylcellulose

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Benzalkoniumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning af flasken: 28 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig MDPE-flaske med forseglet LDPE-dråbespids og en HDPE-hætte med forseglingsring. Hver flaske indeholder 5 ml.

Pakningsstørrelser: 1 eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64861

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. oktober 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. marts 2023