

 20. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dorzolamid/Timolol "Misom", øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

32903

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dorzolamid/Timolol "Misom"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

1 dråbe (ca. 0,03-0,05 ml) indeholder gennemsnitligt 0,8 mg dorzolamid og 0,2 mg timolol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning, i enkeltdosisbeholder

Klar, farveløs, let viskøs opløsning med en pH-værdi mellem 5,0 og 6,0 og en osmolaritet på 255‑315 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dorzolamid/Timolol "Misom", 20 mg/ml+ 5 mg/ml, øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder er indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når topisk beta-blokker monoterapi ikke er sufficient.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er 1 dråbe Dorzolamid/Timolol "Misom" i (konjunktivalsækken) i de(t) berørte øje(ne) to gange daglig.

Hvis et andet topisk oftalmologisk præparat anvendes, bør Dorzolamid/Timolol "Misom" og det andet præparat administreres med mindst 10 minutters mellemrum.

Dette lægemiddel er en steril opløsning, der ikke indeholder konserveringsmiddel. Opløsningen fra en enkeltdosisbeholder skal anvendes i de(t) berørte øje (øjne) straks efter åbning. Da steriliteten ikke kan opretholdes efter enkeltdosisbeholderen er åbnet, skal overskydende indhold kasseres umiddelbart efter administration.

Patienter bør instrueres i at vaske deres hænder før brug og undgå berøring af øjet eller området omkring øjet med enkeltdosisbeholderen, da dette kan skade øjet (se brugsvejledning).

Patienter bør også instrueres i, at øjendråber, hvis de håndteres forkert, kan blive kontamineret af almindelige bakterier, som vides at kunne forårsage øjeninfektioner. Alvorlige skader på øjet og efterfølgende tab af synet kan blive resultatet af anvendelse af kontaminerede opløsninger.

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

*Administration*

Patienten skal informeres om den korrekte anvendelse af enkeltdosisbeholderen. Se pkt 6.6 for specifikke diagrammer og brugsvejledning.

*Pædiatrisk population*

Virkning hos børn er ikke klarlagt.

Sikkerhed hos børn under 2 år er ikke klarlagt.

For information om sikkerhed hos patienter ≥ 2 år og < 6 år er beskrevet i pkt. 5.1.

**4.3 Kontraindikationer**

Dorzolamid/Timolol "Misom" er kontraindiceret til patienter med:

* overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* reaktiv luftvejssygdom, inklusiveastma bronkiale eller astma bronkiale i anamnesen, eller svær, kronisk, obstruktiv lungesygdom.
* sinus bradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok grad II eller III, der ikke kontrolleres af pacemaker, inkompenseret hjerteinsufficiens, kardiogent shock.
* svær nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min) eller hyperkloræmisk acidose.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Kardiovaskulære/respiratoriske reaktioner*

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

*Hjertesygdomme:*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og patienter i hypotensionsbehandling bør behandling med betablokkere vurderes kritisk, 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 overledningstiden bør beta-blokkere 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 visse oftalmologiske beta-blokkere.

Dorzolamid/Timolol "Misom" bør anvendes med forsigtighed til patienter med let/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

*Nedsat leverfunktion*

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

*Immunologi og overfølsomhed*

Dette kan lægemiddel absorberes systemisk. Dorzolamidkomponenten indeholder en sulfonamidgruppe, som også forekommer i sulfonamider. Derfor kan samme type af bivirkninger, der ses ved systemisk administration af sulfonamider, opstå ved topisk 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 dette lægemiddel. Hvis sådanne reaktioner observeres, bør det overvejes at seponere behandling med Dorzolamid/Timolol "Misom".

Patienter med atopi i anamnesen eller svære anafylaktiske reaktioner på forskellige allergener i anamnesen kan, mens de samtidig tager beta-blokkere, være mere overfølsomme over for gentagen belastning med sådanne allergener og responderer muligvis ikke på den adrenalindosis, der sædvanligvis bruges til at behandle anafylaktiske reaktioner.

*Samtidig behandling*

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk beta-blokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk beta-blokker. Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale beta-adrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dorzolamid og orale carboanhydrasehæmmere anbefales ikke.

*Seponering af behandling*

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

*Yderligere effekt af beta-blokade*

*Hypoglykæmi/diabetes:*

Beta-blokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet beta-blokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Beta-blokkere kan også maskere tegn på hyperthyreoidisme. Abrupt seponering af behandling med beta-blokkere kan forværre symptomerne.

*Korneale sygdomme:*

Oftalmologiske beta-blokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

*Anæstesi ved kirurgi:*

Beta-blokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske beta-agonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

Behandling med beta-blokkere kan forværre symptomerne på myastenia gravis.

*Yderligere effekt af carboanhydrasehæmning*

Behandling med orale carboanhydrasehæmmere har været associeret med urolithiasis som et resultat af syre-baseforstyrrelser, især hos patienter med tidligere calculus renis i anamnesen. Selvom der ikke er set syre-baseforstyrrelser med dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering), er urolithiasis sjældent rapporteret. Da Dorzolamid/Timolol "Misom" indeholder en topisk carboanhydrasehæmmer, som absorberes systemisk, kan patienter med tidligere calculus renis i anamnesen have en øget risiko for urolithiasis, mens dette lægemiddel anvendes.

*Andre*

Behandling af patienter med akut snævervinklet glaukom kræver terapeutiske interventioner udover okulære hypotensive lægemidler. Lægemidlet 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 "Misom" til denne gruppe patienter.

Der er rapporteret choroidalløsning med administration af kammervæskehæmmende behandling (f.eks. timolol, 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.

*Anvendelse af kontaktlinser*

Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos patienter, der bruger kontaktlinser.

*Pædiatrisk population*

Se pkt. 5.1

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med andre lægemidler og Dorzolamid/Timolol "Misom".

I kliniske undersøgelser, har Dorzolamid/Timolol "Misom", 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).

Der er potentielt additive virkninger, der kan medføre hypotension og/eller udtalt bradyk-ardi ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere og orale calcium kanal-blokkere, katekolamin-depleterende lægemidler eller beta-adrenerge blokerende lægemidler, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika, gua-nethidin, narkotika og monoaminooxidase (MAO)-hæmmere.

Forstærket systemisk beta-blokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6 hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Skønt dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning (konserveret formulering) alene har en lille eller ingen effekt på pupilstørrelsen, er mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmologiske beta-blokkere og adrenalin lejlighedsvis rapporteret.

Beta-blokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

Orale beta-adrenerge blokerende lægemidler kan forværre den tilbagevendende hypertension, som kan opstå ved seponering af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dorzolamid/Timolol "Misom" bør ikke anvendes under graviditet.

*Dorzolamid*

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data for 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 kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når beta-blokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på beta-blokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos nyfødte, når beta-blokkere har været administreret frem til fødselstidspunktet. Hvis dette lægemiddel 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 en formindsket vægtøgning hos afkommet.

Beta-blokkere 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 beta-blokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2. Hvis behandling med Dorzolamid/Timolol "Misom" er påkrævet, anbefales amning ikke.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkningen på fertiliteten hos mennesker ved brug af Dorzolamid/Timolol Øjendråber, opløsning.

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

Ikke mærkning

Der er ikke udført studier med henblik på indvirkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Mulige bivirkninger såsom sløret synkan påvirke visse patienters evne til at køre bil og/eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med Dorzolamid/Timolol "Misom", øjendråber (ukonserveret), har bivirkningerne været i overensstemmelse med dem, der har været rapporteret for dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat (konserveret formulering).

1035 patienter har været behandlet med dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning (konserveret formulering) i kliniske studier. Ca. 2,4 % af patienterne afbrød behandlingen med dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering) 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).

I et gentagen dosis, dobbeltblindet, sammenlignende studie var sikkerhedsprofilen for Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber (ukonserveret), den samme som for dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering).

Som andre topisk administrerede oftalmologiske lægemidler absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske beta-blokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topisk administration er lavere end for systemisk administration.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapporteret med Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber (ukonserveret), eller et af indholdsstofferne enten under kliniske studier 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), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)]

| **MedDRA-systemorganklasse** | **Formulering** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt\*\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Immunsystemet | Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber (ukonserveret) |  |  |  | Tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, lokal og generaliseret udslæt, anafylaksi | Pruritus |
| Metabolisme og ernæring | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Depression\* | Insomni\*, mareridt\*, hukommelsestab | hallucinationer |
| Nervesystemet | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Hovedpine\* |  | Svimmelhed\*, paræstesi\* |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | Hovedpine\* | Svimmelhed\*, synkope\* | Paræstesi\*, stigning i tegn og symptomer på myastenia gravis, nedsat libido\*, cerebrovaskulære hændelse\*, cerebral iskæmi |  |
| Øjne | Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber, opløsning (ukonserveret) | Brænden og svien | Konjunktival injektion, sløret syn, corneal erosion, øjenkløe og tåreflåd |  |  |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Øjenlågsinflammation\*, øjenlågsirritation\* |  Iridocyclitis\* | Irritation herunder rødme\*, smerte\*, skorpedannelse på øjenlågene\*, forbigående myopi (som forsvandt ved seponering af behandlingen), kornealt ødem\*, okulær hypotoni\*, choroidal-løsning (efter trabekulektomi)\* | Følelse af fremmedlegeme i øjet |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | Tegn og symptomer på øjenirritation, herunder blefaritis\*, keratitis\*, nedsat følsomhed i cornea og tørre øjne\*  | Synsforstyrrelser inklusive refraktive ændringer (i nogle tilfælde grundet seponering af miotisk behandling)\* | Ptose, diplopi, choriodalløsning efter trabekulektomi\* (se pkt. 4.4) | Kløe, tåreflåd, rødme, sløret syn, korneal erosion  |
| Øre og labyrint | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Tinnitus\* |  |
| Hjerte | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Bradykardi\* | Brystsmerter\*, palpitationer\*, ødemer\*, arytmi\*, kongestiv hjerteinsufficiens\*, hjertestop\*, hjerteblok | Atrioventrikulær blok, hjertesvigt |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Palpitationer |
| Vaskulære sygdomme | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Hypotension\*, klaudikation, Reynaud’s fænomen\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber, opløsning (ukonserveret) |  | Sinusitis |  | Åndenød, respirationsinsufficiens, rhinitis, sjældent bronkospasme |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | Epistaxis | Dyspnø |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Dyspnø | Bronkospasmer (hovedsagelig hos patienter med eksisterende bronkospasme)\*, respirationsinsufficiens, hoste\* |  |
| Mave-tarm-kanalen  | Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber, opløsning (ukonserveret) | Dysgeusi |  |  |  |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Kvalme\* |  | Halsirritation, tør mund\* |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Kvalme\*, dyspepsi\* | Diarré, tør mund\* | Dysgeusi, mavesmerter, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber (ukonserveret) |  |  |  | Kontaktdermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid 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 "Misom" øjendråber, opløsning (ukonserveret) |  |  | Urolithiasis |  |  |
| Det reproduktive system og mammae | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Peyronies sygdom\*, nedsat libido | Seksuel dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Asteni/træthed\* |  |  |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Asteni/træthed\* |  |  |

\* Disse bivirkninger blev også rapporteret for dorzolamid/timolol øjendråber, opløsning, (konserveret formulering) efter markedsføring.

\*\* Yderligere bivirkninger set med oftalmologiske betablokkere, som potentielt kan forekomme med Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber, opløsning (ukonserveret).

Indberetning af formodede bivirkninger:

Det er vigtigt at indberette formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet.

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 humane data med hensyn til overdosering ved uheld eller forsætlig indtagelse af dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering) eller Dorzolamid/Timolol "Misom" øjendråber (ukonserveret).

Symptomer

Der har været rapporter om utilsigtet overdosering med timololmaleat oftalmisk opløsning resulterende i systemiske virkninger svarende til dem, der ses ved systemisk beta-adrenerge 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 somnolens ved oral indtagelse. Ved topisk 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. Studier har vist, at timolol ikke er umiddelbart dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaukom-præparater og miotika, beta receptorblokerende øjenmidler, timololkombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Dorzolamid/Timolol "Misom" 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. Inhibering 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 beta-blokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i reduktion af intraokulært tryk er ikke helt klarlagt endnu. Et fluorescinstudie og tonografistudie indikerer dog, at den dominerende faktor kan være relateret til reduceret væskedannelse. Der er imidlertid set en lille stigning i out-flow i nogle undersøgelser. Den kombinerede effekt af disse to midler resulterer i en yderligere reduktion af det intraokulære tryk sammenlignet med de enkelte komponenter administreret alene.

Efter topisk administration, reducerer Dorzolamid/Timolol "Misom" 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 virkninger*

Der er udført kliniske studier af op til 15 måneders varighed med henblik på at sammenligne den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbe (konserveret formulering), 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 studiet ansås for passende. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var inadækvat kontrolleret med timololmonoterapi. Størstedelen af patienterne blev behandlet med topisk beta-blokkermonoterapi inden inklusion i studiet. I en analyse i de kombinerede studier var den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbe (konserveret formulering) administreret to gange daglig større end den ved monoterapi med enten 2 % dorzolamid administreret tre gange daglig eller 0,5 % timolol administreret to gange daglig. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbe (konserveret formulering) administreret to gange daglig var den samme, som ved samtidig behandling med dorzolamid administreret to gange daglig og timolol administreret to gange daglig. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid og timolol øjendråber, opløsning (konserveret formulering), administreret to gange dagligt, blev ved måling på forskellige tidspunkter, demonstreret på forskellige tidspunkter gennem hele dagen, og denne virkning blev bibeholdt ved langtidsbehandling.

I et aktivt behandlingskontrolleret, parallelt, dobbeltblindet studie med 261 patienter med forhøjet intraokulært tryk ≥ 22 mmHg i et eller begge øjne havde Dorzolamid/Timolol "Misom" en IOP-reducerende virkning svarende til dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering). Sikkerhedsprofilen for Dorzolamid/Timolol "Misom" var den samme som for dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering).

Pædiatrisk population

Der er udført et 3-måneders kontrolleret studie med det primære formål at dokumentere sikkerheden af 2 % dorzolamidhydrochlorid øjendråber til børn under 6 år. I dette studie fik 30 patienter < 6 år og ≥2 år, hvis IOP ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med monoterapi med dorzolamid eller timolol, dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering) i et open label studie. Der er ikke påvist effekt hos disse patienter. I denne lille gruppe af patienter var administration af dorzolamid/timolol øjendråber (konserveret formulering) 2 gange daglig 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 topisk administration af dorzolamidhydrochlorid lægemiddelstoffet at udøve dets virkning direkte på øjet ved betydeligt lavere doser og derfor med ringere systemisk påvirkning. I kliniske studier resulterede dette i en reduktion i IOP uden de syre-base-forstyrrelser eller elektrolytændringer, som er karakteristiske for orale carboanhydrasehæmmere.

Administreret topisk optages dorzolamid i det systemiske kredsløb. For at kunne vurdere potentialet for systemisk carboanhydrasehæmning efter topisk 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. Moderproduktet danner en enkelt N-desethyl metabolit, som mindre potent end moderproduktet inhiberer 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, efterfulgt 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 topisk administration i øjet, blev steady-state nået inden for 13 uger. Ved steady-state var der næsten intet frit stof 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 vejrtrækningen. Tilsvarende farmakokinetiske resultater blev observeret efter kronisk topisk 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 et studie af plasmalægemiddelkoncentrationen hos 6 forsøgspersoner blev den systemiske påvirkning af timolol målt efter topisk administration af timololmaleat øjendråber 0,5 % 2 gange daglig. Mean 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*

Dyrestudier har ikke vist teratogenetisk virkning.

Derudover er der ikke set okulære bivirkninger hos dyr behandlet med topisk dorzolamidhydrochlorid- og timololmaleat øjendråber 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 "Misom".

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxyethylcellulose

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Dorzolamid/Timolol "Misom" bør ikke anvendes i mere end 15 dage efter første anbrud af brevet. Kassér eventuelle ubrugte enkeltdosisbeholdere efter denne periode.

Kassér den anbrudte enkeltdosisbeholder straks efter anvendelse.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i det originale foliebrev for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter første anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dorzolamid/Timolol "Misom" fås i 0,2 ml enkeltdosisbeholdere af lavdensitetspolyethylen i et aluminiumfoliebrev, der indeholder 15 eller 10 enkeltdosisbeholdere.

Pakningsstørrelser:

10 × 0,2 ml (1 foliebrev med 10 enkeltdosisbeholdere)

15 × 0,2 ml (1 foliebrev med 15 enkeltdosisbeholdere)

30 × 0,2 ml (2 foliebreve med 15 enkeltdosisbeholdere eller 3 foliebreve med 10 enkeltdosisbeholdere)

50 × 0,2 ml (5 foliebreve med 10 enkeltdosisbeholdere)

60 × 0,2 ml (4 foliebreve med 15 enkeltdosisbeholdere eller 6 foliebreve med 10 enkeltdosisbeholdere)

90 × 0,2 ml (6 foliebreve med 15 enkeltdosisbeholdere eller 9 foliebreve med 10 enkeltdosisbeholdere)

100 × 0,2 ml (10 foliebreve med 10 enkeltdosisbeholdere)

120 × 0,2 ml (8 foliebreve med 15 enkeltdosisbeholdere eller 12 foliebreve med 10 enkeltdosisbeholdere).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dosis er 1 dråbe Dorzolamid/Timolol "Misom" i (konjunktivalsækken i) det/de berørte øj(n)e to gange dagligt.

**Lad ikke enkeltdosisbeholderen røre ved øjet eller området omkring øjet.** Det kan skade øjet. Beholderen kan også blive forurenet med bakterier, hvilket kan medføre infektioner, som kan resultere i alvorlige skader på øjet, tilmed synstab.

For at undgå forurening af øjendråberne skal der åbnes en ny enkeltdosisbeholder umiddelbart før hver brug. Der er nok opløsning i en beholder til begge øjne, hvis lægen har fortalt dig, at du skal dryppe begge øjne.

Den åbne beholder med eventuelt resterende opløsning skal kasseres umiddelbart efter brug.

**Brugsvejledning**

Åbn foliebrevet, som indeholder enkeltdosisbeholdere. Skriv datoen for første åbning på foliebrevet.

***Hver gang du bruger Dorzolamid/Timolol "Misom"***



1. Vask hænderne.
2. Tag strimlen med beholdere ud af brevet.
3. Riv en enkeltdosisbeholder af strimlen.
4. Læg resten af strimlen tilbage i brevet, og fold enden for at lukke brevet.
5. Åbn beholderen ved at vride tappen af (billede A).
6. Hold beholderen mellem tommel- og pegefinger. Der må højst rage 5 mm af spidsen af beholderen op over kanten på pegefingeren (billede B).
7. Bøj hovedet bagover, eller læg dig ned. Anbring hånden på panden. Pegefingeren skal flugte med øjenbrynet, eller hvile på næseryggen. Kig op. Træk ned i det nederste øjenlåg med den anden hånd. Lad ikke nogen del af beholderen komme i berøring med øjet eller området omkring øjet. Tryk beholderen let sammen, så der drypper en dråbe ned i hulrummet mellem øjenlåget og øjet (billede C). Undlad at blinke, mens du drypper øjet. Hver enkeltdosisbeholder indeholder nok opløsning til begge øjne.
8. Luk øjet, og pres på øjenkrogen med fingeren i cirka 2 minutter. På den måde undgår du, at lægemidlet når andre steder hen i kroppen (billede D).
9. Tør eventuel overskydende opløsning af huden omkring øjet.

Hvis din læge har sagt, at du skal dryppe begge øjne, skal du gentage trin 7 til 9 for det andet øje.

Efter drypning kasseres den anvendte enkeltdosisbeholder, også selvom der er mere opløs-ning tilbage, for at undgå forurening af den ukonserverede opløsning.

Opbevar de resterende beholdere i foliebrevet; de resterende beholdere skal anvendes inden for 15 dage efter åbning af foliebrevet. Hvis der er flere beholdere tilbage 15 dage efter åbning af foliebrevet, skal de kasseres på sikker vis, og åbne et nyt foliebrev. Det er vigtigt at fortsætte med at bruge øjendråberne som foreskrevet af lægen.

Hvis du er i tvivl om, hvordan du skal tage øjendråberne, så kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Misom Labs Limited

Malta Life Sciences Park

LS2.01.06, Industrial Estate

San Gwann, SGN 3000

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67479

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-