

28. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dorzolamid/timolol "Pharmathen", øjendråber, opløsning**

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

29865

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dorzolamid/timolol "Pharmathen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, farveløs, let viskøs vandig opløsning med pH mellem 5,0 og 6,0.

Osmolalitet: 251-289 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet eller pseudoeksfoliativt glaukom, hvor monoterapi med topikale betablokkere er utilstrækkelig.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Dosis er 1 dråbe Dorzolamid/timolol "Pharmathen" (i konjunktivalsækken) i de(t) afficerede øje/øjne 2 gange daglig.

Hvis der anvendes mere end et topikalt oftalmologisk middel, skal Dorzolamid/timolol "Pharmathen" og det andet lægemiddel administreres med mindst 10 minutters mellemrum.

Dorzolamid/timolol "Pharmathen" øjendråber er en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmiddel.

Opløsningen fra multidosisflasken må anvendes i op til 28 dage efter første åbning af flasken til administration i de(t) afficerede øje/øjne.

**Administration**

Patienter bør instrueres i at vaske hænder før brug og undgå berøring af øjet eller øjenomgivelserne med spidsen af dispenseringsbeholderen, da dette kan forårsage øjenskader.

Patienter bør også instrueres i, at øjendråber, hvis de håndteres forkert, kan blive kontamineret af almindelige bakterier, som er kendt for at forårsage øjeninfektioner. Brug af kontaminerede opløsninger kan resultere i alvorlige skader på øjet og efterfølgende synstab.

*Pædiatrisk population*

Effekten hos pædiatriske patienter er ikke fastlagt.

Sikkerheden hos pædiatriske patienter under 2 år er ikke klarlagt. (For information vedrørende sikkerheden hos patienter ≥ 2 og < 6 år, se pkt. 5.1).

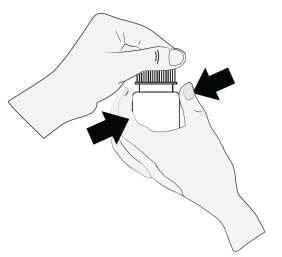
**Indgivelsesmåde**

Før inddrypning af øjendråber

* Patienterne skal informeres at vaske hænder, før flasken åbnes.
* Patienterne skal også informeres om, at de ikke må anvende lægemidlet, hvis forseglingen på flasken er brudt før første anvendelse.
* Når Dorzolamid/timolol "Pharmathen" bruges for første gang, før inddrypning i øjet, bør patienten øve sig i at bruge doseringsflasken ved at klemme den langsomt for at administrere en dråbe i luften, væk fra øjet.
* Når patienten føler sig sikker på at kunne administrere en dråbe ad gangen, skal patienten indtage en position, der er mest behagelig for inddrypning af dråberne (patienten kan sidde ned, ligge på ryggen, eller stå foran et spejl).

Inddrypning

1. Flasken bør holdes direkte under hætten og hætten skal drejes for at åbne flasken. For at undgå kontaminering af opløsningen, må spidsen af flasken ikke røre ved noget.



1. Patienten skal bøje hovedet bagover og holde flasken over øjet.

1. Patienten skal forsigtigt trække ned i det nederste øjenlåg og kigge op. Flasken skal klemmes forsigtigt på midten, så en dråbe kan falde ned i patientens øje. Bemærk, at der kan være nogle få sekunders forsinkelse fra man klemmer flasken, til dråben kommer ud. Flasken må ikke klemmes for hårdt.

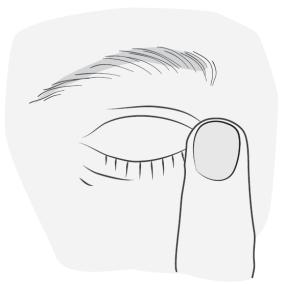
Patienterne skal opfordres til at søge råd hos deres læge, apoteket eller sygeplejersken, hvis de ikke er sikker på, hvordan de skal administrere deres medicin.



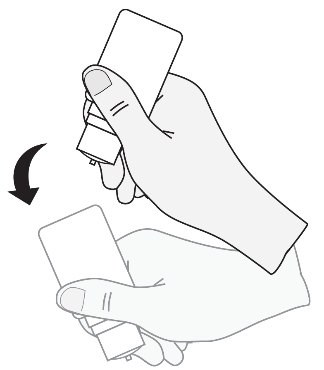
1. Patienten skal blinke med øjet nogle få gange, så dråben spredes i øjet.



1. Efter brug af Dorzolamid/Timolol "Pharmathen" bør patienten trykke med en finger mod øjenkrogen ved næsen i 2 minutter. 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.



1. Vejledningens punkt 2 – 5 skal gentages for administration i det andet øje, om nødvendigt. Patienten skal tydeligt informeres om, hvis kun det ene øje kræver behandling, og i så fald, hvilket øje det drejer sig om.
2. Efter brug og før hætten sættes på, skal flasken rystes én gang i en nedadgående retning, uden at røre dråbespidsen, for at fjerne enhver resterende væske på spidsen. Dette er nødvendigt for at sikre administration af efterfølgende dråber.



1. Ved slutningen af ​​den 28-dages i anbrud af lægemidlet, vil der være noget Dorzolamid/Timolol "Pharmathen" tilbage i flasken. Patienten bør ikke forsøge at bruge den overskydende medicin, som er tilbage i flasken efter at behandlingen er afsluttet.

Patienten må ikke bruge øjendråberne i mere end 28 dage efter første åbning af flasken.

**4.3 Kontraindikationer**

Dorzolamid/timolol "Pharmathen" er kontraindiceret hos patienter med:

* overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* reaktiv luftvejssygdom, herunder nuværende eller tidligere bronkial astma eller svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* sinusbradykardi, sygt sinussyndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, der ikke kan kontrolleres af en pacemaker, åbenbart hjertesvigt eller kardiogent shock
* svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på < 30 ml/min.) eller hyperkloræmisk acidose.

Ovenstående er baseret på de aktive substanser og er ikke unikt for kombinationen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kardiovaskulære/respiratoriske reaktioner

Som med andre topikale oftalmologiske lægemidler, absorberes timolol systemisk. Pga. den beta-adrenerge komponent, timolol, kan de samme typer af kardiovaskulære, pulmonære, og andre bivirkninger, som ses ved administration af systemiske beta-blokkere, forekomme. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topikal administration af øjendråber er lavere end for systemisk administration. For reduktion af systemisk administration, se pkt. 4.2.

*Hjertelidelser*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetal angina og hjertesvigt) og hypotension skal behandling med betablokkere overvejes meget nøje og behandling med andre aktive substanser bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære lidelser skal overvåges for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

Som følge af deres negative virkning på ledningstid bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

*Vaskulære lidelser*

Patienter med svære perifere kredsforstyrrelser (dvs. svære former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) skal behandles med forsigtighed.

*Respiratoriske lidelser*

Der er rapporteret om respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald, som følge af bronkospasme hos patienter med astma, efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere.

Dorzolamid/timolol "Pharmathen" skal bruges med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel overstiger den potentielle risiko.

Nedsat leverfunktion

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

Immunologi og overfølsomhed

Som for andre topikale oftalmologiske lægemidler, kan dette lægemiddel absorberes systemisk. Dorzolamid indeholder en sulfonamidgruppe, som også findes hos sulfonamider. Derfor kan topikal administration forårsage de samme bivirkninger, som er kendte for sulfonamider, herunder alvorlige reaktioner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. I tilfælde af tegn på alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal lægemidlet seponeres.

Ved brug af dorzolamid/timolol er der set lokale okulære bivirkninger, som ligner dem, der er observeret ved brug af øjendråber med dorzolamidhydrochlorid. Hvis disse reaktioner forekommer, skal det overvejes at seponere Dorzolamid/timolol "Pharmathen".

Patienter som tager betablokkere, og har atopi eller alvorlige anafylaktiske reaktioner på en række forskellige allergener i anamnesen, kan være mere reaktive over for en gentagen eksponering for sådanne allergener og responderer muligvis ikke på de sædvanlige doser af adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

Kombinationsbehandling

Effekten på intraokulært tryk eller de kendte effekter af systemisk betablokade kan forstærkes, når timolol gives til patienter, der allerede tager et systemisk betablokerende stof. Disse patienters reaktion skal nøje observeres. Anvendelse af to topikale beta-adrenerge blokerende stoffer anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anvendelse af dorzolamid og orale carboanhydrasehæmmere anbefales ikke.

Seponering af behandlingen

Som med systemiske betablokkere skal behandlingen med oftalmologisk timolol seponeres gradvist hos patienter med koronar hjertesygdom, hvis behandlingsophør er nødvendig.

Yderligere virkninger af betablokade

*Hypoglykæmi/diabetes*

Behandling med betablokkere skal administreres med forsigtighed til patienter som er i risiko for spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Behandling med betablokkere kan også maskere symptomer på hypertyreose. Pludselig seponering af behandling med betablokkere kan fremskynde symptomforværring.

*Sygdomme i hornhinden*  
Oftalmologiske betablokkere kan forårsage tørhed i øjnene. Patienter med hornhindesygdomme skal behandles med forsigtighed.

*Kirurgisk anæstesi*  
Beta-blokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske beta-agonist virkninger, f.eks. af adrenalin. Anæstesiologen skal informeres, når patienten tager timolol.  
Behandling med betablokkere kan forværre symptomerne på myasthenia gravis.

Yderligere virkninger af carboanhydrasehæmning

Behandling med orale carboanhydrasehæmmere er blevet forbundet med urolithiasis, der er forårsaget af forstyrrelser i syre-basebalancen, særligt hos patienter med nyresten i anamnesen. Skønt der ikke er set forstyrrelser i syre-basebalancen ved brug af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel), er der i sjældne tilfælde set urolithiasis. Da dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel indeholder en topikal carboanhydrasehæmmer med systemisk absorption, kan patienter med nyresten i anamnesen have forøget risiko for urolithiasis, mens de er i behandling med dette lægemiddel.

Andet

Ved behandling af patienter med akut snævervinklet glaukom er det nødvendigt at benytte terapeutiske interventioner som supplement til okulære antihypertensiva. Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter med akut snævervinklet glaukom.

Hornhindeødem og irreversibel hornhinde-nedbrydning er rapporteret hos patienter med preeksisterende kroniske hornhindelidelser og/eller intraokulær operation samtidig med behandling med dorzolamid. Der er en øget risiko for at patienter med lavt endotele celletal udvikler hornhindeødem. Forsigtighed tilrådes når dorzolamid/timolol ordineres til denne patientgruppe.

Der er rapporteret om choroidealløsning ved administration af kammervæskehæmmende lægemidler (f.eks. timolol, acetazolamid) efter filtreringsprocedurer.

Som ved anvendelse af andre antiglaukom-lægemidler er der hos nogle patienter rapporteret om nedsat følsomhed over for oftalmologisk timololmaleat efter langvarig behandling. I kliniske forsøg, hvor 164 patienter er blevet fulgt i mindst 3 år, er der dog ikke observeret en signifikant forskel i det gennemsnitlige intraokulære tryk efter den indledende stabilisering.

Patienter med kontaktallergiover for sølv i anamnesen, bør ikke bruge dette produkt, da dispenserede dråber kan indeholde spor af sølv.

Brug af kontaktlinser

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter, der bærer kontaktlinser.

Pædiatrisk population

Se pkt. 5.1.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel.

I kliniske forsøg er dorzolamid/timolol blevet anvendt sammen med følgende systemiske lægemidler uden tegn på bivirkninger: ACE-hæmmere, calciumkanalblokkere, diuretika, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, herunder acetylsalicylsyre, og hormoner (f.eks. østrogen, insulin og thyroxin).

Der er dog en mulighed for at additive effekter kan føre til hypotension og/eller udtalt bradykardi, når den oftalmologisk betablokkeropløsning administreres samtidig med perorale calciumkanalblokkere, catecholamin-depleterende stoffer eller beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanethidin, narkotika og monoaminoxidase (MAO) hæmmere.

Der er rapporteret om potenseret systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) under behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Selvom dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel alene, har ingen eller lille effekt på pupilstørrelsen, er der undertiden rapporteret om mydriasis, som skyldes samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinephrin).

Betablokkere kan forstærke den hypoglykæmiske effekt af antidiabetika.

Orale betablokkere kan forværre den rebound-hypertension, som kan opstå efter seponering af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dorzolamid/timolol bør ikke anvendes under graviditet.

*Dorzolamid*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af dorzolamid under graviditet. Forsøg med kaniner har vist en teratogen effekt ved maternelt toksiske doser (se pkt. 5.3).

*Timolol*

Der findes ikke tilstrækkelige data for brug af timolol til gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditet med mindre det er på tvingende indikation. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intra-uterin vækstreduktion når betablokkere administreres oralt. Yderligere sås tegn og symptomer på betablokade (så som bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) hos spædbørn når betablokkere blev administreret indtil fødslen. Hvis dette lægemiddel administreres indtil fødslen, skal spædbarnet observeres i de første dage efter fødslen.

Amning

Det vides ikke, om dorzolamid udskilles i modermælken hos mennesker. Hos diegivende rotter, som fik dorzolamid, blev der observeret nedsat vægtøgning hos afkommet. Betablokkere udskilles i modermælken. Ved terapeutiske timololdoser som indgives som øjendråber er der ringe sandsynlighed for, at der vil være tilstrækkelige i brystmælken til at producere kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Hvis behandling med Dorzolamid/timolol "Pharmathen" er nødvendig, anbefales amning ikke.

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

Ikke mærkning.

Det er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Hos nogle patienter kan evnen til at føre motorkøretøj og/eller betjene maskiner blive påvirket af mulige bivirkninger, f.eks. sløret syn.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske forsøg med dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel svarede de observerede bivirkninger til dem, der tidligere er indberettet ved brug af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel), dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat.

1.035 patienter er blevet behandlet med dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) i kliniske forsøg. Ca. 2,4 % af alle patienterne ophørte med behandlingen med dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) på grund af lokale okulære bivirkninger. Ca. 1,2 % af alle patienterne ophørte med behandlingen på grund af lokale bivirkninger, der tydede på allergi eller overfølsomhed (f.eks. øjenlågsbetændelse og conjunctivitis).

Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel har vist sig at samme sikkerhedsprofil som dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) i en dobbelt-blind sammenlignende undersøgelse med gentagne doser.

Ligesom andre topikalt anvendte oftalmologiske lægemidler, absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage samme bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration.

Følgende bivirkninger er indberettet ved brug af dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel eller en af de aktive substanser, enten under kliniske forsøg eller efter markedsføringen:

Tabel over bivirkninger

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) og sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) ukendt (kan ikke estimeres ud fra de foreliggende data)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organsystem­klasse (MedDRA)** | **Formulering** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immunsystemet** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  |  |  | Tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | Tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner inklusiv angioødem, urticaria, lokaliseret og generaliseret udslæt, anafylaksi. | Pruritus |
| **Metabolisme og ernæring** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Hypoglykæmi |
| **Psykiske lidelser** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | Depression\* | Søvnløshed\*, mareridt\*, hukommelsestab | Hallucination |
| **Nervesystemet** | Dorzolamidhydrochlorid, øjendråber, opløsning |  | Hovedpine\* |  | Svimmelhed\*, paræstesi\* |  |
| Timololmaleat, øjendråber opløsning |  | Hovedpine\* | Svimmelhed\*, synkope\*, | Paræstesi\*, øgede tegn og symptomer på myastenia gravis, nedsat libido\*, cerebrovasculære tilfælde\*, cerebral iskæmi |  |
| **Øjne** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel | Brænden og svien | Konjunktival injektion, sløret syn, hornhinde-erosion, øjenkløe og tåreflåd |  |  | Følelse af fremmedlegeme i øjet |
| Dorzolamidhydrochlorid, øjendråber, opløsning |  | Øjenlågsinflammation\*, irritation af øjenlåget\* | Iridocyclitis\* | Irritation, herunder røde øjne\*, smerter\*, skorpedannelse på øjenlågene\*, forbigående myopi, (som forsvinder efter endt behandling), hornhinde-ødem\*, okulær hypotoni\*, choroidealøsning (efter filtrationskirurgi)\* | Følelse af fremmedlegeme i øjet |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  | Tegn og symptomer på okulær irritation, herunder blepharitis\*, keratitis\*, nedsat følsomhed i cornea og tørre øjne\* | Synsforstyrrelser, herunder refraktive ændringer (i nogle tilfælde på grund af seponering af miotisk behandling) \* | Ptose, diplopi, choroidea-løsning (efter filtrationskirurgi), se pkt. 4.4) | Kløe, tåreflåd, rødme, sløret syn, korneal erosion vision, corneal erosion |
| **Øre og labyrint** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | Tinnitus\* |  |
| **Hjerte** | Dorzolamidhydrochlorid  øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Palpitationer  Takykardi |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | Bradykardi\* | Brystsmerter\*, palpitationer\*, ødem\*, arytmi\*, kongestivt hjertesvigt\*, hjertestop\*, hjerteblok\*, | Atrioventrikulært blok, hjertesvigt |
| **Vaskulære sygdomme** | Dorzolamidhydrochlorid  øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Hypertension |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | Hypotension\*  claudicatio, Raynauds syndrom\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  | Sinuitis |  | Kortåndethed, respirationssvigt, rhinitis, sjælden bronkospasme | Dyspnø |
| Dorzolamidhydrochlorid, øjendråber, opløsning |  |  |  | Epistaxis\* | Dyspnø |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | Dyspnø\* | Bronkospasme (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom) \*, respirations-svigt, hoste\* |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel | Smagsforstyrrelser |  |  |  |  |
| Dorzolamidhydrochlorid, øjendråber, opløsning |  | Kvalme\* |  | Halsirritation, mundtørhed\* |  |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | Kvalme\*, dyspepsi\* | Diarré, mundtørhed\* | Smagsfor-styrrelser, mavesmerter, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  |  |  | Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |  |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | Udslæt\* |  |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | Alopeci\*, psoriasislignende udslæt eller forværring af psoriasis\* | Hududslæt |
| **Knogler og bindevæv** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | Systemisk lupus erytematosus | Myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | Dorzolamid/timolol |  |  | Urolithiasis |  |  |
| **Graviditet puerperium og den perinatale periode** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | Peyronie’s sygdom, nedsat libido | Seksuel dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Dorzolamid-hydrochlorid, øjendråber, opløsning |  | Astheni/træthed\* |  |  |  |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | Astheni/træthed\* |  |  |

\*Disse bivirkninger blev også observeret med dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) efter markedsføringen.

\*\* Yderligere bivirkninger er observeret med oftalmologiske betablokkere og kan potentielt forekomme med dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel.

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

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data om uforsætlig eller forsætlig indtagelse af en overdosis af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) og dorzolamid/timolol (uden konserveringsmiddel) hos mennesker.

Symptomer

Der er rapporteret om utilsigtet overdosering med den oftalmologiske opløsning med timololmaleat, hvilket medførte systemiske reaktioner, der lignede dem, som er set ved brug af systemiske betablokkere, såsom svimmelhed, hovedpine, åndenød, bradykardi, bronkospasme og hjertestop. De mest almindelige tegn og symptomer, der kan forventes ved overdosering med dorzolamid, er elektrolytforstyrrelser, udvikling af en acidotisk tilstand og muligvis påvirkning af centralnervesystemet.

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om uforsætlig eller forsætlig indtagelse af en overdosis af dorzolamidhydrochlorid hos mennesker. Der er rapporteret om somnolens ved oral indtagelse. Ved topikal anvendelse er der rapporteret om følgende: kvalme, svimmelhed, hovedpine, træthed, abnorme drømme og dysfagi.

Behandling

Behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Serumniveauerne af elektrolytter (især kalium) og pH-niveauerne i blodet skal monitoreres. Forsøg har vist, at timolol er vanskeligt at dialysere.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaukom-midler og miotica - beta-blokerende midler, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Dorzolamid/timolol "Pharmathen" består af to komponenter: Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. Hver af de to komponenter sænker forhøjet intraokulært tryk ved at reducere produktionen af kammervæske, men virkningsmekanismen er forskellig.

Dorzolamidhydrochlorid er en potent hæmmer af carboanhydrase II hos mennesker. Hæmning af carboanhydrase i processus ciliares reducerer produktionen af kammervæske, formentlig ved hæmning af dannelsen af bikarbonationer med efterfølgende reduktion af natrium- og væsketransporten. Timololmaleat er en ikke-selektiv betareceptorblokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i forbindelse med sænkning af det intraokulære tryk er ikke klart påvist på nuværende tidspunkt, men et fluoresceinforsøg og tonografiforsøg tyder på, at den dominerende virkning kan være relateret til reduceret produktion af kammervæske. I nogle forsøg blev der dog også observeret et let øget afløb af kammervæske. Den kombinerede effekt af disse to midler resulterer i en større sænkning af det intraokulære tryk end ved administration af de to komponenter hver for sig.

Efter topikal anvendelse reducerer dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel det forhøjede intraokulære tryk, uanset om det er associeret med glaukom eller ej. Forhøjet intraokulært tryk er en væsentlig risikofaktor i patogenesen af synsnervebeskadigelse og glaukomrelateret synsfelttab. Dette lægemiddel reducerer det intraokulære tryk uden de almindelige bivirkninger ved miotisk behandling, såsom natteblindhed, akkomodations-spasme og pupilkonstriktion.

Farmakodynamisk virkning

*Klinisk effekt*

Der er udført kliniske forsøg af op til 15 måneders varighed for at sammenligne effekten af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) 2 gange daglig (doseret om morgenen og ved sengetid) med enkeltvis – og samtidigt administreret 0,5% timolol og 2,0% dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hos hvem kombinationsbehandling i forsøgene blev anset for at være hensigtsmæssig. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var utilstrækkeligt behandlet med timololmonoterapi. Størstedelen af patienterne fik monoterapi med topikale betablokkere før inklusionen i forsøget. I en analyse af de kombinerede forsøg af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) 2 gange daglig var effekten på sænkning af det intraokulære tryk (IOP) større end effekten af monoterapi med enten 2 % dorzolamid 3 gange daglig eller 0,5 % timolol 2 gange daglig. Effekten af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) 2 gange daglig på sænkning af det intraokulære tryk (IOP) svarede til effekten af kombinationsbehandling med dorzolamid 2 gange daglig og timolol 2 gange daglig. Effekten af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) 2 gange daglig på sænkning af det intraokulære tryk (IOP) blev påvist ved målinger på forskellige tidspunkter af dagen, og effekten blev opretholdt ved langtidsbehandling.

I et, aktivt-behandlingskontrolleret, parallelt dobbelt-blindet studie i 261patienter med forhøjet intraokulært tryk ≥22 mmHg i et eller begge øjne, havde dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel en IOP-sænkende effekt svarende til dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel). Sikkerhedsprofilen for dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel er lig med sikkerhedsprofilen for dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel),

Pædiatrisk population

Der er udført et kontrolleret forsøg af 3 måneders varighed, hvor det primære formål var at dokumentere sikkerheden ved en oftalmologisk opløsning med 2 % dorzolamidhydrochlorid hos børn under 6 år. I dette forsøg fik 30 patienter på under 6 år og mindst 2 år, hvis intraokulære tryk (IOP) ikke kunne kontrolleres tilstrækkeligt med monoterapi med dorzolamid eller timolol, dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel i en åben fase. Effekt hos disse patienter er ikke påvist. I denne lille patientgruppe var administration af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) 2 gange daglig generelt veltolereret. 19 patienter gennemførte behandlingsperioden, og 11 patienter ophørte med behandlingen på grund af operation, ændret medicinering eller af andre årsager.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dorzolamidhydrochlorid

I modsætning til orale carboanhydrasehæmmere giver topikal administration af dorzolamidhydrochlorid mulighed for, at det aktive stof kan indvirke direkte på øjet ved væsentligt lavere doser, og derfor lavere systemisk eksponering. I kliniske forsøg har dette resulteret i en sænkning af det IOP uden forstyrrelser i syre-basebalancen eller elektrolytændringer, der er kendetegnende for orale carboanhydrasehæmmere.

Ved topikal anvendelse når dorzolamid ud i det systemiske kredsløb. For at vurdere muligheden for systemisk carboanhydrasehæmning efter topikal administration, blev aktivt stof - og metabolitkoncentrationerne målt i erytrocytter og plasma og carboanhydrasehæmningen i erytrocytterne blev bestemt. Ved kronisk dosering akkumuleres dorzolamid i erytrocytterne som følge af selektiv binding til CA-II, mens der opretholdes særdeles lave plasmakoncentrationer af det frie aktive stof. Det aktive moderstof danner en enkelt N-desethyl-metabolit, som er en mindre potent hæmmer af CA-II end det aktive moderstof, men som også hæmmer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i erytrocytterne, hvor den primært binder sig til CA-I. Dorzolamid bindes i moderat grad til plasmaproteiner (ca. 33 %). Dorzolamid udskilles primært i uomdannet form via urinen. Metabolitten udskilles også via urinen. Efter endt dosering udvaskes dorzolamid af erytrocytterne på ikke-lineær vis, hvilket resulterer i et hurtigt initialt fald i koncentrationen af aktiv substans efterfulgt af en langsommere eliminationsfase med en halveringstid på ca. 4 måneder.

Ved oral administration af dorzolamid med det formål at simulere den maksimale systemiske eksponering efter langvarig topikal okulær administration blev steady state nået inden for 13 uger. Ved steady-state var der stort set intet frit aktivt stof eller metabolit i plasma. Hæmningen af CA i erytrocytterne var lavere, end hvad der forventedes at være nødvendigt for at opnå en farmakologisk effekt på nyrefunktionen eller respirationen. Der blev observeret lignende farmakokinetiske resultater efter kronisk topikal administration af dorzolamidhydrochlorid. Nogle ældre patienter med nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance på 30-60 ml/min) havde dog højere erytrocytkoncentrationer af metabolitten, men der var ingen betydningsfulde forskelle i hæmningen af carboanhydrase eller klinisk signifikante systemiske bivirkninger, som direkte kunne tilskrives dette fund.

Timololmaleat

I et forsøg, hvor man undersøgte plasmakoncentrationen hos 6 forsøgspersoner, blev den systemiske eksponering for timolol målt efter topikal administration af en oftalmologisk opløsning med 0,5 % timololmaleat 2 gange daglig. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration efter dosering om morgenen var 0,46 ng/ml, og efter dosering om eftermiddagen var den 0,35 ng/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den okulære og systemiske sikkerhedsprofil for de enkelte komponenter er veletableret.

Dorzolamid

Hos kaniner blev der ved maternelt toksiske doser af dorzolamid observeret misdannelser på hvirvellegemerne i forbindelse med metabolisk acidose.

Timolol

Dyreforsøg har ikke vist nogen teratogen effekt.

Desuden er der ikke set okulære bivirkninger hos dyr, som har fået topikal behandling med en oftalmologisk opløsning med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat eller med samtidigt administreret dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. I *in vitro*- og *in vivo*-forsøg med hver af komponenterne viste ikke tegn på et mutagent potentiale. Derfor forventes der ikke at være nogen signifikant sikkerhedsrisiko for mennesker ved brug af terapeutiske doser af dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxyethylcellulose

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning: 28 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

For opbevaring efter første anbrud, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml opløsning i en hvid, uigennemsigtig 11 ml LDPE-flaske og hvid Novelia-dyse (HDPE og silikone) med en hvid HDPE-hætte.

Pakningsstørrelser

1, 2, 3, 4 og 6 flasker i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion Str.

153 51 Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56282

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. januar 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. februar 2023