

 10. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dorzolamide/Timolol "Stada", øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

31699

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dorzolamide/Timolol "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

1 dråbe (ca. 0,038 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 til svag gul tyktflydende opløsning, fri for synlige partikler (pH 5,40-5,80, osmolaritet på 270-325 mOsmol/kg).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dorzolamide/Timolol "Stada" 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 en dråbe af Dorzolamide/Timolol "Stada" i (konjuktivalsækken) i de(t) berørte øje/øjne to gange dagligt.

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

*Pædiatrisk population*

Virkning hos børn er ikke klarlagt.

Sikkerhed hos børn under 2 år er ikke klarlagt.

De foreliggende data om sikkerhed hos pædiatriske patienter ≥ 2 år og <6 år er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Dette lægemiddel er en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmiddel. Opløsningen fra en enkeltdosisbeholder skal anvendes i de(t) afficerede øje (øjne) straks efter anbrud. Da sterilitet ikke kan opretholdes efter enkeltdosisbeholderen er åbnet, skal overskydende indhold kasseres straks efter administration.

Patienter bør instrueres i at vaske deres hænder før brug og undgå at berøre øjet eller øjenomgivelserne med enkeltdosisbeholderen, da dette kan skade øjet (se brugsvejledningen).

Patienterne 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 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.

Brugsvejledning

Patienter bør informeres om den korrekte håndtering af enkeltdosisbeholderen.

**4.3 Kontraindikationer**

Dorzolamide/Timolol "Stada" er kontraindiceret til patienter med:

* overfølsomhed overfor de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* reaktiv luftvejssygdom, inklusive astma bronkiale eller astma bronkiale i anamnesen, eller svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* sinus bradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, der ikke kontrolleres af pacemaker, inkompenseret hjerteinsufficiens, kardiogent shock
* svær nyreinsufficiens (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 reaktionerLigesom andre topisk administrerede oftalmologiske lægemidler, absorberes timolol systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske beta-adrenerge blokkere, forekomme. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topisk 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, Prinzmetal’s angina og hjertesvigt) og patienter i hypotensionsbehandling bør behandling med beta-blokkere 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 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 visse oftalmologiske beta-blokkere.

Dorzolamid/timolol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

*Leverinsufficiens*

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

*Immunologi og overfølsomhed*

Som andre topisk applicerede oftalmologiske midler, kan dette lægemiddel absorberes 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 topisk applikation, inklusiv 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 lægemidlet.

*Anafylaktiske reaktioner*

Patienter, som tager beta-blokkere, og har atopi eller svære anafylaktiske reaktioner på forskellige allergener i anamnesen, kan være mere reaktive over for gentagen eksponering for 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 afbrydelse 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 hos patienter med labil diabetes, idet beta-blokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Beta-blokkere kan også maskere tegn på hyperthyreoidisme. Pludselig 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 myasthenia 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. Skønt der ikke er set syre-baseforstyrrelser med dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning (konserveret formulering), er urolithiasis sjældent blevet rapporteret. Da dorzolamid/timolol 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. Dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning 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 til denne patientgruppe.

Der er rapporteret choroidalløsning vedadministration af kammervæskehæmmende behandling (f.eks. timolol, acetazolamid) efter trabekulektomi.

Som ved brug af andre antiglaukom midler 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 undersøgt hos patienter, som anvender kontaktlinser.

Pædiatrisk population

Se pkt. 5.1.

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

Specifikke interaktionsundersøgelser er ikke udført med dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning.

I kliniske undersøgelser har dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning, været brugt samtidig med følgende systemiske lægemiddelstoffer uden tegn på bivirkninger: ACE-hæmmere, calcium kanalblokkere, diuretika, nonsteroide antiinflammatorika, herunder acetylsalicylsyre og hormoner (f.eks. østrogen, insulin og thyroxin).

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

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

Skønt dorzolamid/timolol alene har en lille eller ingen effekt på pupilstørrelsen, er mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin lejlighedsvis blevet rapporteret.

Beta-blokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dorzolamid/timolol bør ikke anvendes under graviditet.

Dorzolamid

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data for gravide kvinder, der har fået dorzolamid. Hos kaniner 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 beta-blokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos nyfødte, når beta-blokkere har været administreret frem til fødselstidspunktet. Hvis dorzolamid/timolol 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.

Beta-blokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det dog 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 er påkrævet, anbefales amning ikke.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Mulige bivirkninger såsom sløret syn kan påvirke visse patienters evne til at køre bil og/eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske undersøgelser med dorzolamid/timolol ukonserveret formulering har bivirkningerne været i overensstemmelse med dem, der har været rapporteret for dorzolamid/timolol (konserveret formulering), dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat.

1.035 patienter har været behandlet med dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning (konserveret formulering) i kliniske undersøgelser. Ca. 2,4 % af patienterne afbrød behandlingen med dorzolamid/timolol (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 dobbeltblindet, komparativt studie med gentagne doser var sikkerhedsprofilen for dorzolamid/timolol ukonserveret formulering den samme som for dorzolamid/timolol (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 oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration.

Følgende bivirkninger er rapporteret med dorzolamid/timolol ukonserveret formuleret øjendråbeoplsøning 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse (MedDRA)** | **Formulering** | **Meget almindelig** | **Almindelig**  | **Ikke almindelig** | **Sjælden**  | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immunsystemet** | Dorzolamid/timolol ukonserveret formulering |  |  |  | Tegn og symptomer på systemisk allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Tegn og symptomer på 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  | Hallucina­tion\*\*\*  |
| **Nervesystemet**  | Dorzolamid­hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Hovedpine\*  |  | Svimmel­hed\*, paræstesi\* |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | Hovedpine\*  | Svimmel­hed\*, synkope\* | Paræstesi\*, stigning i tegn og symptomer på myasthenia gravis, nedsat libido\*, cerebro­vaskulær hændelse\*, cerebral iskæmi |  |
| **Øjne** | Dorzolamid/timolol ukonserveret formulering  | Brænden og svien | Konjunktival injektion, sløret syn, korneal erosion, øjenkløe, tåreflåd |  |  |  |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Øjenlågsinflammation\*, øjenlågsirrita­tion\*  | Iridocycli­tis\*  | Irritation herunder rødme\*, smerte\*, skorpedan­nelse på øjenlågene\*, forbigående myopi (som resolverer ved seponering), kornealt ødem\*, okulær hypotoni\*, choroidalløsning (efter filtrations­kirurgi) \* | Følelse af fremmed­legeme i øjet |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | Tegn og symptomer på okulær irritation inklusive blefaritis\*, keratitis, nedsat følsomhed i cornea og tørre øjne\* | Synsforstyrrelser 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**  | Dorzolamid/timolol ukonserveret formulering |  |  |  | Palpitationer  |  |
| Dorzolomid hydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Takykardi |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Bradykardi\*  | Brystsmerter\*, ødemer\*, arytmi\*, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens\* hjertestop\*, hjerteblok\* | Atrioventrikulært blok, hjertesvigt |
| **Vaskulær sygdomme**  | Dorzolomid hydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Hypertension |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Hypoten­sion\*, claudicatio, Raynaud´s fænomen\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dorzolamid/timolol ukonserveret formulering |  | Sinusitis  |  | kortåndethed, respirationsinsufficiens, rhinitis, sjældne bronkospasmer  |  |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | Epistaxis\*  | Dyspnø |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Dyspnø\* | Bronkospasmer (fortrinsvis hos patienter med eksisteren­de bronkospastisk sygdom) \*, respirations­insufficiens, hoste\* |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Dorzolamid/timolol ukonserveret formulering | 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 ukonserveret formulering |  |  |  | Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson´s syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |  |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | Udslæt\* |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Alopeci\*, psoriasislignende udslæt eller forværring af psoriasis\*  | Hududslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Systemisk lupus eryhematosus | Myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | Dorzolamid/timolol ukonserveret formulering |  |  | 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 observeret for dorzolamid/timolol (konserveret formulering) efter markedsføring.

\*\* Yderligere bivirkninger set med oftalmologiske betablokkere, som potentielt kan forekomme med dorzolamid/timolol ukonserveret formulering.

\*\*\* Bivirkninger observeret med timolol.

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 (konserveret formulering) eller dorzolamid/timolol (ukonserveret formulering) øjendråbeopløsning.

Symptomer

Der har været rapporter om utilsigtet overdosering med timololmaleat-øjendråber 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 begrænset 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. Undersøgelser har vist, at timolol ikke er umiddelbart dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaukompræparater og miotika, beta-blokkerende midler, timolol, kombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Dorzolamide/Timolol "Stada" 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, antageligt ved at nedsætte dannelsen af bicarbonat-ioner med efterfølgende reduktion i natrium- og væsketransport. Timololmaleat er et non-selektiv adrenergt beta-receptorblokkerende middel. 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 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 (IOP) sammenlignet med de enkelte komponenter administreret alene.

Efter topisk administration reducerer dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning 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. Dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning reducerer det intraokulære tryk uden de sædvanlige miotiske bivirkninger såsom natteblindhed, akkomodationsspasme og pupilkonstriktion.

Farmakodynamisk virkning

*Kliniske virkning og sikkerhed*

Der er udført undersøgelser af op til 15 måneders varighed med henblik på at sammenligne den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning (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 undersøgelsen ansås for passende. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var inadækvat kontrolleret med timololmonoterapi. Størstedelen af patienterne blev behandlet med topisk beta-blokker monoterapi inden inklusion i undersøgelsen. I en analyse i de kombinerede undersøgelser var den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol øjendråbeopløsning (konserveret formulering) administreret to gange dagligt 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 (konserveret formulering) administreret to gange dagligt var svarende til den ved samtidig behandling med dorzolamid administreret to gange dagligt og timolol administreret to gange dagligt. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol (konserveret formulering) administreret to gange dagligt, blev demonstreret ved målinger på forskellige tidspunkter gennem hele dagen og denne virkning blev bibeholdt ved langtidsbehandling.

I en aktiv-behandling-kontrolleret, parallel, dobbeltblindet undersøgelse med 261 patienter med forhøjet intraokulært tryk ≥22 mmHg i et eller begge øjne havde dorzolamid/timolol (ukonserveret formulering) en IOP-reducerende virkning svarende til den der ses hos dorzolamid/timolol konserveret formulering. Sikkerhedsprofilen for dorzolamid/timolol (ukonserveret formulering) er den samme som for dorzolamid/timolol (konserveret formulering).

*Pædiatrisk population*

Der er udført en 3-måneders kontrolleret undersøgelse med det primære formål, at dokumenterer 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 (konserveret formulering) i en open label undersøgelse. Der er ikke påvist effekt hos disse patienter. I denne lille gruppe af patienter var administrationen af dorzolamid/timolol (konserveret formulering) to 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 topisk administration af dorzolamidhydrochlorid lægemiddelstoffet at udøve dets virkning direkte på øjet ved betydeligt lavere doser og derfor med mindre 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 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 inhiberer CA-II mindre potent end moderproduktet, 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 udvaskes dorzolamid af erytrocytter non-lineært, hvilket initialt resulterer i et hurtigt fald i lægemiddelstofkoncentrationen, efterfulgt af en langsomere 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 en undersøgelse af plasma-lægemiddelkoncentrationen hos 6 forsøgspersoner blev den systemiske påvirkning af timolol målt efter topisk administration af timololmaleat øjendråber 0,5 % to gange dagligt. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration 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 kaniner 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 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 ukonserveret formulering.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Hydroxyethylcellulose

Natriumhydroxid (E524) (til pH justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet produkt: 3 år

Efter første anbrud af folieposen: 7 dage

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar enkeltdosisbeholderne i folieposen for at beskytte mod lys.

Enkeltdosisbeholderen skal anvendes straks efter åbning.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lavdensitetspolyethylen (LDPE) enkeltdosisbeholdere i PET/AI/PE poser i en karton.

Pakningsstørrelser: 30, 60, 120 enkeltdosisbeholdere med 0,2 ml opløsning i hver, med strips af 5 ampuller, i PET/AI/PE-poser.

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrase 2 - 18,

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62980

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. oktober 2023