

 11. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Odyralduo, øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

33516

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Odyralduo

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hver dråbe indeholder dorzolamidhydrochlorid svarende til 0,62 mg dorzolamid og timololmaleat svarende til 0,16 mg timolol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

Klar, farveløs til næsten farveløs, let viskøs opløsning.

pH: 5,0-6,0; Osmolaritet: 260-340 mOsm/kg H2O.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Odyralduo er indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når topikal beta-blokker monoterapi ikke er sufficient

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er en dråbe Odyralduo i (konjunktivalsækken i) det/de berørte øje/øjne to gange daglig.

*Pædiatrisk population*

Virkningen hos pædiatriske patienter er ikke blevet klarlagt.

Sikkerhed hos pædiatriske patienter under 2 år er ikke klarlagt.

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

Administration

Okulær anvendelse.

Hvis et andet topikalt oftalmologisk præparat anvendes, skal Odyralduo og det andet præparat administreres med mindst 10 minutters mellemrum.

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

Patienter bør instrueres i at vaske hænder før brug og undgå at berøre øjet eller øjenomgivelserne med enkeltdosisbeholderen, da dette kan forårsage skade på øjet.

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

Ved brug af 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.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Odyralduo 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.
* svært nedsat nyrefunktion (CrCl <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

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

*Hjertesygdomme*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og 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.

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

Nedsat leverfunktion

Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og Odyralduo bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Immunologi og overfølsomhed

Som andre topikalt applicerede oftalmologiske midler kan dette 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 topikal applikation, inklusive alvorlige reaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Hvis der opstår tegn på alvorlige reaktioner eller overfølsomhed, seponeres brugen af dette produkt.

Lokale bivirkninger i øjnene svarende til dem, der er rapporteret i forbindelse med brug af dorzolamidhydrochlorid øjendråber, er set ved brug af dette lægemiddel. Hvis sådanne reaktioner observeres, bør det overvejes at seponere behandling med lægemidlet.

Patienter, som har atopi eller svære anafylaktiske reaktioner på forskellige allergener i anamnesen, kan være mere overfølsomme over for gentagen eksponering for sådanne allergener, mens de er i behandling med beta-blokkere. Disse patienter 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 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 kanfremkalde 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 dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (konserveret formulering), er urolithiasis sjældent rapporteret. Da Odyralduo indeholder en topikal 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. Dette lægemiddel 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 dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination til denne gruppe patienter.

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

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 studier, 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

Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination 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**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination.

I kliniske studier har dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination, uden tegn på bivirkninger, været brugt samtidig med følgende systemiske lægemiddelstoffer: 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-hæmmer (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Skønt dorzolamidhydrochlorid og timolmaleat (konserveret formulering) alene har en lille eller ingen effekt på pupilstørrelsen, er mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin lejlighedsvis 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

Odyralduo bør ikke anvendes under graviditet.

*Dorzolamid*

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data for gravide kvinder, der har fået dorzolamid. Hos kaninafkom havde dorzolamid teratogen 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 betablokade (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 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 Odyralduo er påkrævet, anbefales amning ikke.

**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 og betjene maskiner.

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

**4.8 Bivirkninger**

I et klinisk studie med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination, uden konserveringsmiddel, var de observerede bivirkningerne i overensstemmelse med dem, der tidligere har været indberettet for lægemidlerne (med konserveringsmiddel), dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat.

I kliniske studier har 1.035 patienter været behandlet med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination i en konserveret formulering. Ca. 2,4 % af patienterne afbrød behandlingen med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (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 dobbelt-maskeret komparativt studie med gentagne doser, er det påvist at dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (uden konserveringsmiddel) har en lignende sikkerhedsprofil som dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel).

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

Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (uden konserveringsmiddel) eller et af indholdsstofferne enten under kliniske studier eller efter markedsføring:

[Meget almindelig: (≥ 1/10), almindelig: (≥ 1/100, < 1/10), ikke almindelig: (≥ 1/1000, < 1/100), sjælden: (≥ 1/10.000, < 1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)]

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System-organklasse (MedDRA)** | **Formulering** | **Meget****almindelig** | **Almindelig** | **Ikke****almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immunsystemet** | dorzolamidhydrochlorid + timololmaleat (uden konserveringsmiddel), øjendråber, opløsning |  |  |  | tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
|  | timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | tegn og symptomer på allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, lokaliseret 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** | dorzolamidhydrochlorid + timololmaleat (uden konserveringsmiddel), øjendråber, opløsning | brændende og sviende fornemmelse | konjunktival injektion, sløret syn, korneal erosion, øjenkløe, tåreflåd |  |  |  |
| dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | øjenlågsinflammation\*, øjenlågsirritation\* | iridocyclitis\* | irritation herunder rødme\*, smerte\*, skorpedannelse på øjenlågene\*, forbigående myopi (som forsvinder 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** | timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | bradykardi\* | brystsmerter\*, palpitationer\*, ødemer\*, arytmi\*, kronisk hjerteinsufficiens\*, hjertestop\*, hjerteblok | atrioventrikulært blok, hjertesvigt |
| dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | palpitationer, takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** | timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | hypotension\*, klaudikation, Raynaud's fænomen\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | dorzolamidhydrochlorid + timololmaleat (uden konserveringsmiddel) øjendråber, opløsning |  | sinusitis |  | åndenød, respirationsinsufficiens, rhinitis, i sjældne tilfælde bronkospasmer  |  |
| dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | epistaxis\* | dyspnø |
| timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | dyspnø\* | bronkospasmer (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom)\*, respirationsinsufficiens, hoste\* |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | dorzolamidhydrochlorid + timololmaleat (uden konserveringsmiddel) øjendråber, opløsning | dysgeusi |  |  |  |  |
| dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | kvalme\* |  | halsirritation, mundtørhed\* |  |
| timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | kvalme\*, dyspepsi\* | diarré, mundtørhed\* | dysgeusi, mavesmerter, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | dorzolamidhydrochlorid + timololmaleat (uden konserveringsmiddel) øjendråber, opløsning |  |  |  | kontaktdermatitis, Stevens-Johnsons 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 erythematosus | myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | dorzolamidhydrochlorid + timololmaleat (uden konserveringsmiddel) øjendråber, opløsning |  |  | 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 dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (konserveret formulering) efter markedsføring.

\*\* Yderligere bivirkninger set med oftalmologiske betablokkere, som potentielt kan forekomme med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (uden konserveringsmiddel) øjendråber, opløsning.

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 findes ingen data fra mennesker med hensyn til overdosering ved utilsigtet eller forsætlig indtagelse af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (uden konserveringsmiddel) eller dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel).

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, åndenød, 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 topikal anvendelse er følgende rapporteret: Kvalme, svimmelhed, hovedpine, træthed, abnorme drømme og dysfagi.

Behandling

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaukompræparater og miotika, beta receptorblokerende øjenmidler, timolol, kombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Odyralduo 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 (IOP) sammenlignet med de enkelte komponenter administreret alene.

Efter topikal administration reducerer dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination 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. Denne kombination af aktive stoffer 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 dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (konserveret formulering) administreret to gange daglig (morgen og sengetid) 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 topikal beta-blokkermonoterapi inden inklusion i studiet. I en analyse i de kombinerede studier var den IOP-reducerende virkning af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (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 dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (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 dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (konserveret formulering) administreret to gange daglig, blev påvist ved måling på forskellige tidspunkter gennem hele dagen, og denne virkning blev bibeholdt ved langtidsbehandling.

I et aktiv-behandling-kontrolleret, parallelt, dobbeltblindet studie med 261 patienter med forhøjet intraokulært tryk ≥22 mmHg i det ene eller begge øjne havde dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (uden konserveringsmiddel) en IOP-reducerende virkning svarende til den der ses for dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (konserveret formulering). Sikkerhedsprofilen for dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (uden konserveringsmiddel) er den samme som for dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (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, dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (konserveret formulering) i et ikke-blindet fase. Der er ikke påvist effekt hos disse patienter. I denne lille gruppe af patienter var administration af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i kombination (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

Topikal administration af dorzolamidhydrochlorid tillader det aktive stof at udøve dets virkning direkte på øjet ved betydeligt lavere doser og derfor med mindre systemisk eksponering til forskel for orale carbonanhydrasehæmmere. I kliniske studier resulterede dette i en reduktion i IOP uden de syre-base-forstyrrelser eller elektrolytændringer, som er karakteristiske for orale carboanhydrasehæmmere.

Dorzolamid administreret topikalt optages i det systemiske kredsløb. For at vurdere potentialet for systemisk carboanhydrasehæmning efter topikal administration, blev der målt koncentrationen af det aktive stof og dets metabolit 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 aktivt stof opretholdes i plasma. Det aktive moderstof danner en enkelt N-desethyl metabolit, som hæmmer CA-II mindre potent end det aktive moderstof, 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 koncentrationen af det aktive stof, 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 topikal administration i øjet, blev steady state nået inden for 13 uger. Ved steady state var der næsten intet frit aktivt 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 topikal administration af dorzolamidhydrochlorid. Imidlertid havde nogle ældre patienter med nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance 30-60 ml/min) højere metabolit-koncentrationer i erytrocytter, men ingen betydningsfuld forskel i carboanhydrasehæmning, og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger kunne direkte henføres til dette fund.

Timololmaleat

I et studie af plasmakoncentrationen af aktivt stof hos 6 forsøgspersoner blev den systemiske påvirkning af timolol målt efter topikal administration af timololmaleat øjendråber 0,5 % 2 gange daglig. 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 kaninafkom blev der observeret misdannelser af hvirvellegemer, når moderen fik toksiske doser af dorzolamid, hvilket resulterede i metabolisk acidose.

Timolol

Dyrestudier har ikke vist teratogen påvirkning.

Derudover er der ikke set okulære bivirkninger hos dyr behandlet med topikal dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat øjendråber eller med samtidig administreret dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. *In vitro* og *in vivo* studier med hver af komponenterne afslørede ikke mutagent potentiale.Derfor forventes der ingen signifikant risiko for human sikkerhed med terapeutiske doser af Odyralduo.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Hydroxyethylcellulose (E1525)

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (E507) (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Holdbarhed efter første åbning af brevet: 30 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar beholderen i brevet for at beskytte imod lys.

Efter første åbning af brevet: Opbevar enkeltdosisbeholderne i brevet.

Efter åbning af enkeltdosisbeholderen: Anvend straks og kassér enkeltdosisbeholderen efter brug.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholder (LDPE) med 0,2 ml opløsning. Beholderne leveres i polyethylenterephthalat/aluminium/polyethylenbreve af 5, 10 eller 15 enkeltdosisbeholdere.

Pakninger af 10, 20, 30, 60, 90, 100 eller 120 enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Dosis er en dråbe af Odyralduo i (konjunktivalsækken i) det/de berørte øje/øjne to gange daglig.

**Sørg for, at enkeltdosisbeholderen ikke kommer i berøring med øjet eller området omkring øjet**, da det kan beskadige øjet. Beholderen kan også blive forurenet med bakterier, hvilket kan medføre infektioner, som kan resultere i alvorlige skader på øjet og endda 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 Odyralduo skal administreres i begge øjne.

Kassér den åbne enkeltdosisbeholder med eventuelt resterende indhold straks efter brug.

**Brugsvejledning**

Åbn brevet som indeholder de individuelle enkeltdosisbeholdere. Patienterne bør rådes til at skrive datoen for første åbning på brevet.

***Hver gang Odyralduo skal bruges***

1. Vask hænderne.
2. Åbn brevet og tag beholderne ud af brevet. Bræk en enkeltdosisbeholder af strippen (se billede 1).



1. Læg resten af strippen tilbage i brevet.
2. Drej og træk i låget for at tage det af beholderen (se billede 2).



1. Hold beholderen mellem din tommel- og pegefinger. Toppen af beholderen må ikke være mere end 5 mm over enden af din pegefinger.
2. Bøj hovedet bagover eller læg dig ned. Placer din hånd på din pande. Din pegefinder 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 (se billede 3). Undlad at blinke, mens du drypper øjet. Hver enkeltdosisbeholder indeholder nok opløsning til begge øjne.



1. Luk øjet, og pres på øjenkrogen med fingeren i ca. 2 minutter. På den måde undgår du, at lægemidlet når andre steder hen i kroppen (se billede 4).



1. Tør eventuel overskydende væske af huden omkring øjet.

**Hvis patienten skal dryppe begge øjne**, skal trin 5 til 8 gentages for det andet øje.

Efter drypning i øjet/øjnene kasseres den anvendte enkeltdosisbeholder, også selvom der er mere opløsning tilbage, for at undgå forurening af den ukonserverede opløsning.

Opbevar de resterende enkeltdosisbeholdere i brevet; de resterende enkeltdosisbeholdere skal anvendes inden for 30 dage efter åbning af brevet. Hvis der er flere enkeltdosisbeholdere tilbage 30 dage efter åbning af brevet, skal du kassere dem og åbne et nyt brev.

Det er vigtigt, at patienterne rådes til at fortsætte med at bruge øjendråberne som foreskrevet.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69796

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-