

 11. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Tidimaz, øjendråber, opløsning**

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

32526

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tidimaz

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 20 mg dorzolamid (som dorzolamidhydrochlorid) og 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hver dråbe (ca. 35 µl) indeholder 0,70 mg dorzolamid og 0,18 mg timolol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (øjendråber)

Klar, farveløs, let viskøs opløsning.

pH: 5,0-6,0

Osmolalitet: 240-320 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tidimaz er indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når topikal monoterapi med β-blokkere ikke er sufficient.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er 1 dråbe Tidimaz i (konjunktivalsækken i) det/de berørte øje/øjne to gange daglig.

Hvis et andet topikalt oftalmologisk præparat anvendes, bør Tidimaz og det andet lægemiddel administreres med mindst 10 minutters mellemrum. Øjensalve skal administreres sidst.

Patienterne børvejledes om at vaske hænder før brug og undgå, at spidsen af beholderen kommer i kontakt med øjet eller øjenomgivelserne, da dette kan skade øjet (se brugsvejledning).

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

Den systemiske absorption reduceres ved nasolakrimal okklusion eller ved at øjenlågene lukkes i 2 minutter. Dette kan mindske forekomsten af systemiske bivirkninger og forøge lokal aktivitet.

*Pædiatrisk population*

Virkningen hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

Sikkerheden hos pædiatriske patienter under 2 år er ikke klarlagt.

Tilgængelige oplysninger om sikkerheden hos pædiatriske patienter ≥2 år og <6 år, se pkt. 5.1.

Administration

Okulær brug.

Tidimaz er en steril opløsning, der ikke indeholder konserveringsmiddel.

*Før drypning med øjendråber:*

* Ved brug første gang, inden der dryppes en dråbe i øjet, skal patienten først øve sig i at bruge beholderen ved at klemme den langsomt, indtil der afgives en dråbe i luften, væk fra øjet.
* Når patienten er sikker på at kunne dryppe én dråbe ad gangen, skal patienten vælge den stilling, som er mest behagelig til drypning med øjendråberne (patienten kan sidde ned, ligge på ryggen eller stå foran et spejl).

*Brugsvejledning:*

1. Patienten bør vaske sine hænder omhyggeligt, før dette lægemiddel anvendes.
2. Hvis emballagen eller beholderen er beskadiget, bør lægemidlet ikke anvendes.
3. Når lægemidlet anvendes for første gang, bør låget skrues af efter at patienten har sikret sig, at den forseglede ring på låget ikke er blevet brudt. Patienten bør føle en let modstand, indtil denne forseglede ring knækker af.
4. Hvis den forseglede ring er løs, bør den fjernes, da den kan falde ind i øjet og forårsage skader.
5. Patienten bør vippe sit hoved tilbage og forsigtigt trække sit nederste øjenlåg ned for at danne en lomme mellem øjet og øjenlåget. Det bør tilsigtes at undgå kontakt mellem spidsen af beholderen og øjet, øjenlågene eller fingrene for at forhindre kontaminering af opløsningen.
6. Der dryppes en dråbe i lommen ved at trykke langsomt på beholderen. Patienten bør klemme forsigtigt midt på beholderen og lade en dråbe dryppe ned i øjet. Der kan være nogle få sekunders forsinkelse mellem patienten klemmer på beholderen og indtil dråben kommer ud. Patienten bør ikke klemme for hårdt. Hvis patienten ikke er sikker på, hvordan dette lægemiddel skal administreres, bør patienten spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.
7. Patienten skal lukke øjet og trykke på den indre øjenkrog med fingeren i cirka to minutter. På den måde undgås det, at lægemidlet når andre steder hen i kroppen.
8. Patienten bør gentage trin 5, 6 og 7 i sit andet øje, hvis lægen har bedt patienten om at gøre dette.
9. Efter brug og inden låget sættes på, bør beholderen rystes én gang i en nedadgående retning, uden dråbespidsen rører ved noget, for at fjerne eventuel resterende væske på spidsen. Dette er nødvendigt for at sikre levering af efterfølgende dråber. Efter drypning bør låget skrues på beholderen.

Hvis en dråbe ikke rammer øjet, skal patienten prøve igen med en ny dråbe.

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.

**4.3 Kontraindikationer**

Tidimaz er kontraindiceret hos patienter med:

* Reaktiv luftvejssygdom, herunder bronkial astma eller en anamnese med bronkial astma, eller svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* Sinusbradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, der ikke kan kontrolleres af en pacemaker, significant hjertesvigt eller kardiogent shock
* Svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min.) eller hyperkloræmisk acidose.
* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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 topikalt påførte stoffer til øjne, absorberes timolol systemisk. Pga. den β-adrenerge komponent, timolol, kan de samme typer af kardiovaskulære, pulmonære og andre bivirkninger, som ses ved administration af systemiske β-blokkere, forekomme ved topikal administration. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration. For at reducere den systemiske absorption se pkt. 4.2.

*Hjertelidelser:*

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

På grund af dets negative virkning på ledningstiden, må β-blokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

*Vaskulære lidelser:*

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/-lidelser (dvs. Svære former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) skal behandles med forsigtighed.

*Respiratoriske lidelser:*

Der er indberettet respiratoriske reaktioner, herunder død på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, efter administration af nogle oftalmologiske β-blokkere.

Tidimaz skal anvendes med forsigtighed til patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

*Nedsat leverfunktion*

Dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning, er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og skal derfor anvendes med forsigtighed til sådanne patienter.

*Immunologi og overfølsomhed*

Som for andre lægemidler til øjnene, der administreres topikalt, kan dette lægemiddel absorberes systemisk. Dorzolamid indeholder en sulfonamid-gruppe, som også forekommer hos sulfonamider. Derfor kan topikal administration forårsage de samme bivirkninger, som er kendte for systemisk administration af sulfonamider, herunder Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Såfremt der opstår tegn på svære bivirkninger eller overfølsomhedsreaktioner, skal lægemidlet seponeres.

Ved brug af dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning, er der set lokale okulære bivirkninger, som ligner dem, der er observeret ved brug af øjendråber med dorzolamidhydrochlorid. Hvis sådanne bivirkninger opstår, skal det overvejes af seponere Tidimaz.

Patienter, som har atopi eller svære anafylaktiske reaktioner på forskellige allergener i anamnesen, kan være mere reaktive over for gentagende eksponering for sådanne allergener, mens de er i behandling med β-blokkere. Disse patienter responderer muligvis ikke på de sædvanlige doser adrenalin, der anvendes til behandling af anafylaktiske reaktioner.

*Kombinationsbehandling*

Virkningen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk β-blokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk β-blokker. Disse patienters respons bør observeres nøje. Brugen af to topikale β-adrenerge blokkere frarådes (se pkt. 4.5).

Brug af dorzolamid og orale carboanhydrasehæmmere frarådes.

*Seponering af behandlingen*

Som med systemiske β-blokkere, skal behandlingen med oftalmisk timolol seponeres gradvist hos patienter med koronar hjertesygdom, hvis behandlingsophør er nødvendig.

Yderligere virkninger af β-blokade

*Hypoglykæmi/diabetes*

β-blokkere skal anvendes med forsigtighed til patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet β-blokkere kan sløre tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

β-blokkere kan også sløre tegn på hyperthyroidisme. Pludselig seponering af behandling med β-blokkere kan udløse symptomforværring.

*Hornhindelidelser*

Oftamologiske β-blokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med cornea-sygdomme bør behandles med forsigtighed.

*Kirurgisk anæstesi*

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

Behandling med β-blokkere kan forværre symptomer på myasteni gravis.

Yderligere virkninger af carboanhydrasehæmning

Behandling med orale carboanhydrasehæmmere er blevet forbundet med urolithiasis, 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 lægemidler med dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel), er der i sjældne tilfælde set urolithiasis. Da Tidimaz 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.

Øvrige

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

Der er indberettet hornhindeødem og irreversibel hornhindenedbrydning hos patienter med præeksisterende kroniske hornhindelidelser og/eller intraokulær operation, som samtidig er i behandling med dorzolamid. Der er en øget risiko for udvikling af hornhindeødem. Forsigtighed tilrådes når Tidimaz udskrives til denne patientgruppe.

Der er indberettet løsning af choroidea ved samtidig administration af kammervæske­hæmmende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter trabekulektomi.

Som ved anvendelse af andre antiglaukom lægemidler, er der hos nogle patienter indberettet nedsat følsomhed over for oftalmisk timololmaleat efter langvarig behandling. I kliniske studier, 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.

Brug af kontaktlinser

Dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning, er ikke blevet undersøgt hos patienter, som bærer kontaktlinser.

Pædiatrisk population

Se pkt. 5.1.

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

Der er ikke udført specifikke lægemiddelinteraktionsstudier med Tidimaz.

I et klinisk studie blev dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning, anvendt sammen med følgende systemiske lægemidler uden evidens for bivirkninger: ACE-hæmmere, calciumkanalblokkere, diuretika, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler heriblandt aspirin og hormoner (fx østrogen, insulin, thyroxin).

Der er dog en mulighed for additive virkninger, der fører til hypotension og/eller udtalt bradykardi, når den oftalmiske β-blokkeropløsning administreres samtidig med perorale calciumkanalblokkere, katekolamindepleterende midler eller β-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika og guanethidin, narkotika og MAO-hæmmere (monoaminoxidase-hæmmere).

Der er indberettet potenseret systemisk β-blokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) under kombineret behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Selvom produktet (med konserveringsmiddel) i sig selv ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker pupilstørrelsen, er der undertiden indberettet mydriasis, som skyldes samtidig brug af oftalmiske β-blokkere og adrenalin (epinephrin).

β-blokkere kan forstærke den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

Orale β-adrenerge blokerende midler kan forværre den rebound-hypertension, som kan opstå efter seponering af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Tidimaz bør ikke anvendes under graviditet.

Dorzolamid

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af dorzolamid til gravide kvinder. Hos kaniner fremkaldte dorzolamid teratogene virkning ved maternelt toksiske doser (se pkt. 5.3).

Timolol

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

Epidemiologiske studier har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når β-blokkere administreres oralt. Yderligere blev der observeret tegn og symptomer på β-blokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) hos spædbørn, når β-blokkere blev administreret op til fødslen. Hvis dette lægemiddel administreres frem til fødslen, bør det nyfødte barn observeres nøje 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.

β-blokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol, som øjendråber, er det ikke sandsynligt, at der vil være tilstrækkelige mængder i modermælken til at fremkalde kliniske symptomer på β-blokade hos det nyfødte barn. For at reducere systemiske absorption, se pkt. 4.2. Hvis behandling med Tidimaz er påkrævet, frarådes amning.

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

Ingen mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og 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 et klinisk studie med dorzolamid/timolol, 20 mg/ml + 5 mg/ml, øjendråber, opløsning uden konserveringsmidler, blev observeret bivirkninger i overensstemmelse med dem, der tidligere er indberettet for lægemidlerne (med konserveringsmiddel), dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat.

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

I et dobbelt-maskeret komparativt studie med gentagende dosis er det påvist at dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (uden konserveringsmiddel) har en lignende sikkerhedsprofil som dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel).

Som andre topikalt administrerende oftalmologiske lægemidler bliver timolol absorberet i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske β-blokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration.

Følgende bivirkninger er indberettet ved brug af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (uden konserveringsmiddel) eller et af dets komponenter enten under kliniske forsøg eller efter markedsføring:

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse (MedDRA)** | **Formulering** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Immunsystemet** | Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i formulering uden konserveringsmiddel  |   |   |   | tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner, heriblandt angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi  |   |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |   |   |   | tegn og symptomer på allergiske reaktioner, heriblandt 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\*, øgede tegn og symptomer på myasteni gravis, nedsat libido\*, slagtilfælde\*, cerebral iskæmi  |   |
| **Øjne** | Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i formulering uden konserveringsmiddel | brændende og sviende fornemmelse  | konjunktival injektion, sløret syn, hornhindeerosion, øjenkløe, tåreflåd  |   |   |   |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |   | øjenlågsinflammation\*, irritation af øjenlåget\*  | iridocyclitis\*  | irritation, herunder røde øjne\*, smerter\*, skorpedannelse ved øjenlågene\*, forbigående myopi, (som forsvinder efter endt behandling), hornhinde-ødem\*, okulær hypotoni, choroidealøsning (efter filtrationskirurgi)\*  | fornemmelse af fremmedlegeme i øjet |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |   | tegn og symptomer på okulær irritation heriblandt 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\*\*, hornhindeerosion\*\*  |
| **Øre og labyrint** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |   |   |   | tinnitus\*  |   |
| **Hjerte** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |   |   | bradykardi\*  | brystsmerter\*, palpitationer\*, ødem\*, arytmi\*, kongestivt hjertesvigt\*, hjertestop\*, hjerteblok\*,  | AV-blok\*\*, hjerteinsufficiens\*\* |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | palpitationer,takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |   |   |   | hypotension\*, claudicatio, Raynauds syndrom\*, kolde hænder og fødder\*  |   |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i formulering uden konserveringsmiddel |   | sinusitis  |   | åndenød, respirationssvigt, rhinitis, i sjældne tilfælde bronkospasme  |   |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |   |   |   | epistaxis\*  | dyspnø  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |   |   | dyspnø\*  | Bronkospasme (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom)\*, respirationssvigt, hoste\* |   |
| **Mave-tarm-kanalen** | Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i formulering uden konserveringsmiddel | dysgeusi  |   |   |   |   |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |   | kvalme\*  |   | irritation i svælget, mundtørhed\*  |   |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |   |   | kvalme\*, dyspepsi\*  | diarré, mundtørhed\*  | dysgeusi\*\*, abdominalsmerter\*\*, opkastning\*\* |
| **Hud og subkutane væv** | Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i formulering uden konserveringsmiddel |   |   |   | kontaktdermatitis, Stevens-Johnson 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 og timololmaleat i formulering uden konserveringsmiddel |   |   | 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 med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i formulering med konserveringsmiddel efter markedsføring.

\*\*Yderligere bivirkninger er set med oftalmiske β-blokkere og kan potentielt forekomme med dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat i formulering 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data fra mennesker med hensyn til overdosering som følge af utilsigtet eller forsætlig indtagelse af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel) eller dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (uden konserveringsmiddel).

Symptomer

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

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

Behandling

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaukom-præparater og miotika, β-blokerende midler, timolol, kombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Tidimaz består af to komponenter: dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. Hver af disse to komponenter reducerer forhøjet intraokulært tryk ved at reducere kammervæskesekretionen, men ved forskellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydrochlorid er en potent hæmmer af human carboanhydrase II. Hæmning af carboanhydrase i øjets ciliare processer nedsætter kammervæskesekretionen, antagelig ved at nedsætte dannelsen af bicarbonat-ioner med efterfølgende reduktion i natrium- og væsketransport. Timololmaleat er en non-selektiv adrenerg β-blokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i reduktion af intraokulært tryk er ikke helt klarlagt endnu. En fluorescinundersøgelse og tonografiundersøgelser indikerer dog, at den overvejende faktor kan være relateret til reduceret væskedannelse. I nogle undersøgelser blev der dog også observeret en lille stigning i out-flow. Den kombinerede virkning af disse to midler resulterer i en yderligere reduktion af det intraokulære tryk sammenlignet med de enkelte komponenter administreret alene.

Efter topikal administration reducerer Tidimaz forhøjet intraokulært tryk, uanset om det er associeret med glaukom. Forhøjet intraokulært tryk er en betydningsfuld risikofaktor for patogenesen af synsnerveødelæggelse og tab af synsfelt i forbindelse med glaukom. Dette lægemiddel reducerer det intraokulære tryk uden de sædvanlige miotiske bivirkninger såsom natteblindhed, akkomodationsspasme og pupilkonstriktion.

Farmakodynamisk virkning

*Klinisk virkning*

Der er udført undersøgelser af op til 15 måneders varighed med henblik på at sammenligne den IOP-reducerende virkning af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel) administreret to gange daglig (morgen og aften) individuelt og samtidigt administreret 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvor det i undersøgelse ansås som passende med samtidig behandling. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var utilstrækkelig kontrolleret med timolol-monoterapi. Størstedelen af patienterne blev behandlet med topikal β-blokker-monoterapi inden inklusion i undersøgelsen. I en analyse af de kombinerede undersøgelser var den IOP-reducerende virkning af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel), administreret to gange daglig, større end 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 (med konserveringsmiddel), 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 (med konserveringsmiddel) administreret to gange daglig, blev påvist ved målinger på forskellige tidspunkter igennem hele dagen og denne virkning blev bibeholdt ved langtidsbehandling. I et dobbeltmaskeret, parallelt, kontrolleret studie med aktiv behandling med 261 patienter med forhøjet intraokulært tryk ≥22 mmHg i det ene eller begge øjne, havde dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (uden konserveringsmiddel) en IOP-sænkende virkning, der svarende til den for dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel). Sikkerhedsprofilen for dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (uden konserveringsmiddel) svarede til dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel).

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 en ikke-blindet fase. Der er ikke påvist virkning hos disse patienter. I denne lille gruppe af patienter var administration af dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat (med konserveringsmiddel), 2 gange daglig, generelt veltolereret hos 19 patienter, der fuldførte behandlingsperioden. 11 patienter ophørte med behandling på grund af operation, ændring i medicinering eller af andre årsager.

**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 fra orale carboanhydrasehæmmere. I kliniske forsøg resulterede dette i en reduktion i IOP uden de syre-base-forstyrrelser eller elektrolytændringer, der 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.

Da 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 virkning 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 en undersøgelse af plasmakoncentrationen af aktivt stof hos seks 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

Dyreforsøg har ikke vist teratogen påvirkning.

Derudover er der ikke set okulære bivirkninger hos dyr, der blev behandlet med topikal 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 Tidimaz.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxyethylcellulose

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Efter anbrud opbevares beholderen ved temperaturer under 30 °C.

Beholder 5 ml

Bortskaffes 60 dage efter anbrud af beholderen.

Beholder 10 ml

Bortskaffes 90 dage efter første åbning af beholderen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Emballagen består af hvide LDPE-beholdere med multidosis HDPE-dråbeapplikator med silikoneventil og med manipulationssikker HDPE-skruelåg, samt kartonæske.

1 beholder × 5 ml

3 beholdere × 5 ml

1 beholder × 10 ml

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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

Polen

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66193

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. juni 2024