

24. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vizidorduo, øjendråber, opløsning**

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

29582

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vizidorduo

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 20 mg dorzolamid (som hydrochlorid) og 5 mg timolol (som maleat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, farveløs, let viskøs vandig opløsning med en pH-værdi mellem 5,0 og 6,0 og en osmolalitet på 251‒289 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vizidorduo er indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet eller pseudoeksfoliativt glaukom, når topikal betablokker monoterapi er utilstrækkelig.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er én dråbe Vizidorduo (i konjunktivalsækken) i de(t) berørte øjne(øje) to gange dagligt.

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

Vizidorduo øjendråber er en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmiddel.

Opløsningen fra flerdosisbeholderen må anvendes til administration i de(t) berørte øjne(øje) i op til 28 dage efter første anbrud.

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

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

Ved brug af nasolakrimal okklusion eller lukning af øjenlågene i 2 minutter, reduceres den systemiske absorption. Dette kan resultere i et fald i systemiske bivirkninger og en stigning i lokal aktivitet.

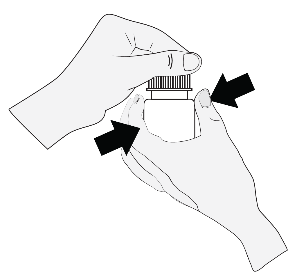
Administration

**Før inddrypning af øjendråber:**

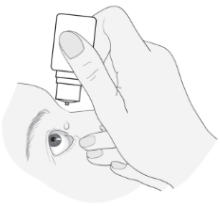
* Patienterne bør instrueres i at vaske hænder, før flasken åbnes.
* Patienterne bør også instrueres i, at de ikke må anvende lægemidlet, hvis forseglingen på flaskens hals er brudt før første anvendelse.
* Når Vizidorduo bruges for første gang, bør patienten øve sig i at bruge doseringsflasken ved at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

**Inddrypning:**

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

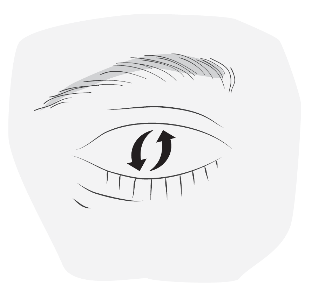


1. Patienten skal bøje hovedet bagover og holde flasken over øjet.

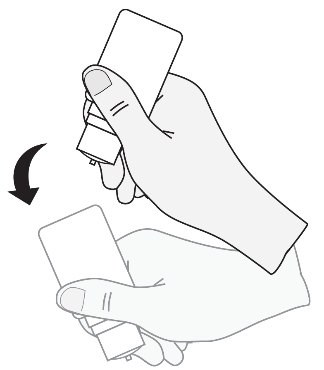


1. Patienten skal trække ned i det nederste øjenlåg og kigge op. Flasken skal klemmes forsigtigt på midten, så en dråbe kan falde ned i patientens øje. Bemærk, at der kan være nogle få sekunders forsinkelse, fra man klemmer flasken, til dråben kommer ud. Flasken må ikke klemmes for hårdt.

Patienterne skal instrueres i at søge råd hos deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis de ikke er sikker på, hvordan de skal administrere deres lægemiddel.



1. Patienten skal blinke med øjet nogle få gange, så dråben spredes i øjet.
2. Patienten skal lukke øjet og presse på øjenkrogen med en finger i ca. to minutter. Dette er med til at forhindre, at lægemidlet kommer ud i resten af kroppen.
3. Vejledningens punkt 2 – 5 skal gentages for administration i det andet øje, om nødvendigt. Patienten skal tydeligt informeres om, hvis kun det ene øje kræver behandling, og i så fald, hvilket øje det drejer sig om.



1. Efter brug og før hætten sættes på, skal flasken rystes én gang i en nedadgående retning, uden at røre dråbespidsen, for at fjerne evt. resterende væske på spidsen. Dette er nødvendigt for at sikre administration af efterfølgende dråber.

1. Efter alle doser er brugt, vil der stadig være noget Vizidorduo tilbage i flasken. Patienten skal ikke være bekymret, da en ekstra mængde Vizidorduo er blevet tilføjet til flasken, og patienten vil få den fulde mængde Vizidorduo, som lægen har ordineret. Patienten bør ikke forsøge at bruge det overskydende lægemiddel, der er tilbage i flasken efter at behandlingen er afsluttet.

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

*Pædiatrisk population*

Virkningen hos børn er ikke klarlagt.

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

**4.3 Kontraindikationer**

Vizidorduo er kontraindiceret til patienter med:

* reaktiv luftvejssygdom, herunder bronkial astma eller bronkial astma i anamnesen, eller svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* sinusbradykardi, sygt sinussyndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, der ikke kontrolleres af en pacemaker, signifikant hjerteinsufficiens, kardiogent shock
* svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min.) eller hyperkloræmisk acidose.
* overfølsomhed over for en eller begge aktive stoffer eller over for nogen af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Kardiovaskulære/respiratoriske reaktioner*

Ligesom andre topikale øjenpræparater, absorberes timolol systemisk. Pga. den beta-adrenerge komponent, timolol, kan der forekomme de samme typer af kardiovaskulære, pulmonære, og andre bivirkninger, som ses ved administration af systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger ved topikal administration af øjendråber er lavere end ved systemisk administration. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

*Hjertesygdomme:*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjerteinsufficiens) og hypotension, skal behandling med betablokkere vurderes kritisk, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære sygdomme skal overvåges for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

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

*Vaskulære sygdomme:*

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

*Respiratoriske sygdomme:*

Der er rapporteret om respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald, som følge af bronkospasmer hos patienter med astma, efter administration af visse oftalmiske betablokkere.

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Immunologi og overfølsomhed*

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

Lokale okulære bivirkninger, som ligner dem, der er observeret ved brug af øjendråber med dorzolamidhydrochlorid, er set ved brug af dette lægemiddel. Hvis disse reaktioner forekommer, skal det overvejes at seponere Vizidorduo øjendråber, opløsning.

Patienter som tager betablokkere, og har atopi eller alvorlige anafylaktiske reaktioner over for en række forskellige allergener i anamnesen, kan reagere kraftigere over for en gentagen eksponering for sådanne allergener og responderer muligvis ikke på den typiske dosis af adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

*Samtidig behandling*

Virkningen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk betablokade kan forstærkes, når timolol gives til patienter, der i forvejen behandles med en systemisk betablokker. Disse patienters reaktion skal nøje observeres. Det frarådes at anvende to topikale beta-adrenerge blokerende stoffer (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af dorzolamid og orale carboanhydrasehæmmere frarådes.

*Seponering af behandlingen*

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

*Yderligere virkning af betablokade*

*Hypoglykæmi/diabetes:*

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

Betablokkere kan også maskere symptomer på hypertyroidisme. Pludselig seponering af behandling med betablokkere kan forværre symptomerne.

*Corneasygdomme:*  
Oftalmiske betablokkere kan forårsage tørhed i øjnene. Patienter med corneasygdomme skal behandles med forsigtighed.

*Anæstesi ved kirurgi:*  
Betablokerende øjenpræparater kan blokere systemiske beta-agonistiske virkninger, f.eks. for adrenalin. Anæstesiologen skal informeres, når patienten tager timolol.  
Behandling med betablokkere kan forværre symptomerne på myasteni.

*Yderligere virkninger af carboanhydrasehæmning*

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

*Andre*

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

Der er rapporteret hornhindeødem og irreversibel hornhindenedbrydning hos patienter med præeksisterende kroniske hornhindelidelser og/eller intraokulær operation samtidig med behandling med dorzolamid. Der er en øget risiko for, at patienter med lavt endotelcelletal udvikler hornhindeødem. Forsigtighed tilrådes, når Vizidorduo ordineres til denne patientgruppe.

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

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

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

*Brug af kontaktlinser*

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

Pædiatrisk population

Se pkt. 5.1.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Vizidorduo uden konserverings­middel.

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

Der er dog en mulighed for, at additiveffekter kan føre til hypotension og/eller udtalt bradykardi, når den oftalmiske betablokker-opløsning administreres samtidig med orale calciumkanalblokkere, katekolamin-depleterende lægemidler eller beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, quanethidin, narkotika og monoaminoxidase-(MAO)-hæmmere.

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

Selvom Vizidorduo alene, har ingen eller lille effekt på pupilstørrelsen, er der lejlighedsvist rapporteret om mydriasis, som skyldes samtidig brug af oftalmiske betablokkere og adrenalin.

Betablokkere kan forstærke den hypoglykæmiske effekt af antidiabetika.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Vizidorduo bør ikke anvendes under graviditet.

Dorzolamid

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data om brugen af dorzolamid under graviditet. Forsøg med kaniner har vist en teratogen effekt ved maternotoksiske doser af 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 undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin vækstretardering når betablokkere administreres oralt. Yderligere sås tegn og symptomer på betablokade (såsom bradykardi, hypotension, respiratorisk distres og hypoglykæmi) hos nyfødte, når betablokkere blev administreret frem til fødslen. Hvis dette lægemiddel administreres frem til fødslen, skal nyfødte observeres i de første dage efter fødslen.

*Amning*

Det vides ikke, om dorzolamid udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter, der fik dorzolamid, blev der observeret nedsat vægtøgning hos afkommet. Betablokkere udskilles i modermælken. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er der ringe sandsynlighed for, at der vil være tilstrækkelige mængder i modermælken til at producere kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2. Amning frarådes, hvis behandling med Vizidorduo er nødvendig.

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

Ikke mærkning.

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

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

**4.8 Bivirkninger**

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

I kliniske studier er 1.035 patienter er blevet behandlet med dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel). Cirka 2,4 % af alle patienterne afbrød behandlingen med dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) på grund af lokale okulære bivirkninger. Cirka 1,2 % af alle patienterne afbrød behandlingen på grund af lokale bivirkninger, der tydede på allergi eller overfølsomhed (f.eks. øjenlågsbetændelse og konjunktivitis).

I et dobbeltblindet sammenlignende studie med gentagen dosis, var sikkerhedsprofilen for dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel den samme som for dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel).

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

Følgende bivirkninger er indberettet ved brug af lægemidlet indeholdende dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel eller en af de aktive stoffer, enten under kliniske studier eller efter markedsføring:

Meget almindelige (≥ 1/10), almindelige (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelige (≥ 1/1.000 til < 1/100) sjældne (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de foreliggende data)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organsystemklasse (MedDRA)** | **Formulering** | **Meget almindelige** | **Almindelige** | **Ikke almindelige** | **Sjældne** | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immunsystemet** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  |  |  | tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner, herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | tegn og symptomer på allergiske reaktioner, herunder angioødem, urticaria, lokaliseret og generaliseret udslæt, anafylaksi. | pruritus |
| **Metabolisme og ernæring** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  |  | hypoglykæ-mi |
| **Psykiske lidelser** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | depression\* | søvnløshed\*, mareridt\*, hukommelsestab | hallucination |
| **Nervesystemet** | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | hovedpine\* |  | svimmelhed\*, paræstesi\* |  |
| Timololmaleat, øjendråber opløsning |  | hovedpine\* | svimmelhed\*, synkope\*, | paræstesi\*, øgede tegn og symptomer på myasteni, nedsat libido\*, cerebrovaskulære tilfælde\*, cerebral iskæmi |  |
| **Øjne** | Dorzolamid/timolol uden konserve-ringsmiddel | brænden og svien | konjunktival injektion, sløret syn, hornhinde-erosion, øjenkløe og tåreflåd |  |  |  |
| Dorzolamid hydrochlorid  øjendråber, opløsning |  | øjenlågsinflammation\*, irritation af øjenlåget\* | iridocyclitis\* | irritation, herunder røde øjne\*, smerter\*, skorpedannelse på øjenlågene\*, forbigående myopi, (som forsvinder efter endt behandling), hornhinde-ødem\*, okulær hypotoni\*, choroidealløsning (efter filtrationskirurgi)\* | følelse af fremmedlegeme i øjet |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  | tegn og symptomer på okulær irritation, herunder blefaritis\*, keratitis\*, nedsat følsomhed i cornea og tørre øjne\* | synsforstyrrelser, herunder refraktive ændringer (i nogle tilfælde på grund af seponering af miotisk behandling) \* | ptose, diplopi, choroidalløsning (efter filtrationskirurgi), se pkt. 4.4) | kløe, tåreflåd, rødmen, sløret syn, corneal erosion |
| **Øre og labyrint** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | tinnitus\* |  |
| **Hjerte** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | bradykardi\*, | brystsmerter\*, palpitationer\*, ødem\*, arytmi\*, kongestivt hjertesvigt\*, hjertestop\*, hjerteblok | atrioventrikulært blok, hjerteinsufficiens |
|  | Dorzolamid hydrochlorid øjendråber opløsning |  |  |  |  | palpitationer, takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** | Dorzolamid hydrochlorid øjendråber oplæsning |  |  |  |  | hypertension |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | hypotension\*  claudikatio, Raynauds syndrom\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dorzolamid/timolol uden konserve-ringsmiddel |  | sinuitis |  | kortåndethed, respirationssvigt, rhinitis, sjælden bronkospasme |  |
| Dorzolamid hydrochlorid,  øjendråber,  opløsning |  |  |  | epistaxis\* | dyspnø |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | dyspnø\* | bronkospasmer (fortrinsvis hos patienter med præeksisterende bronkospastisk sygdom) \*, respirations-svigt, hoste\* |  |
| **Mave-tarmkanalen** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel | dysgeusi |  |  |  |  |
| Dorzolamid hydrochlorid,  øjendråber,  opløsning |  | kvalme\* |  | halsirritation, mundtørhed\* |  |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  | kvalme\*, dyspepsi\* | diarré, mundtørhed\* | dysgeusi, mavesmerter, opkastning, |
| **Hud og subkutane væv** | Dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  |  |  | kontaktdermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |  |
| Dorzolamid hydrochlorid  øjendråber,  opløsning |  |  |  | udslæt\* |  |
| Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | alopeci\*, psoriasislig-nende udslæt eller forværring af psoriasis\* | hududslæt |
| **Knogler og bindevæv** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | systemisk lupus erythematosus | myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | Dorzolamid/timolol |  |  | urolitiasis |  |  |
| **Det reproduktive system og mammaer** | Timololmaleat, øjendråber, opløsning |  |  |  | Peyronies sygdom\*, nedsat libido | seksuel dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Dorzolamid hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Asteni/  træthed\* |  |  |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Asteni/ træthed\* |  |  |

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

Symptomer

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

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

Behandling

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Vizidorduo består af to komponenter: dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. Hver af de to komponenter sænker 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 reducerer kammervæskesekretionen, formentlig ved at nedsætte dannelsen af bikarbonat-ioner med efterfølgende reduktion i natrium- og væsketransporten. Timololmaleat er en non-selektiv adrenerg betareceptorblokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i forbindelse med sænkning af det intraokulære tryk er ikke klart påvist på nuværende tidspunkt, men et fluorescinstudie og tonografistudier indikerer, at den dominerende virkning kan være relateret til reduceret kammervæskedannelse. I nogle studier blev der dog også observeret en lille stigning i udstrømning. Den kombinerede effekt af disse to midler resulterer i en yderligere sænkning af det intraokulære tryk (IOP) sammenlignet med administration af de to komponenter hver for sig.

Efter topikal administration reducerer Vizidorduo forhøjet intraokulært tryk, uanset om det er associeret med glaukom eller ej. Forhøjet intraokulært tryk er en væsentlig risikofaktor i patogenesen af synsnervebeskadigelse og glaukomrelateret synsfelttab. Dette lægemiddel reducerer det intraokulære tryk uden de almindelige bivirkninger forbundet med miotisk behandling, såsom natteblindhed, akkommodativ spasme og pupilkonstriktion.

Farmakodynamisk effekt

*Klinisk effekt*

Der er udført kliniske studier af op til 15 måneders varighed for at sammenligne den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) administreret to gange daglig (doseret om morgenen og ved sengetid) med individuelt og samtidigt administreret 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hos hvem kombinationsbehandling i studierne blev anset for at være hensigtsmæssig. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med timolol som monoterapi. Størstedelen af patienterne blev behandlet med topikal betablokker-monoterapi inden inklusion i studiet. I en analyse af de kombinerede studier var den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) administreret to gange daglig større, end virkningen af monoterapi med enten 2 % dorzolamid administreret tre gange daglig eller 0,5 % timolol administreret to gange daglig. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) administreret to gange daglig svarede til virkningen af kombinationsbehandling med dorzolamid administreret to gange daglig og timolol administreret to gange daglig. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol (med konserveringsmiddel) administreret to gange daglig blev påvist ved målinger på forskellige tidspunkter af dagen, og virkningen blev opretholdt ved langtidsbehandling.

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

Pædiatrisk population

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Dorzolamidhydrochlorid*

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

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

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

*Timololmaleat*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

*Dorzolamid*

Hos kaniner, der fik maternotoksiske doser af dorzolamid i forbindelse med metabolisk acidose, blev der observeret misdannelse af hvirvellegemerne.

*Timolol*

Dyreforsøg har ikke vist teratogen virkning.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxyethylcellulose

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

Efter første åbning af den indre emballage: 28 dage

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

For opbevaring efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Pakningsstørrelser:

1, 3 eller 4 flasker i en æske.

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**

Bausch & Lomb Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Irland

**Repræsentant**

Bausch & Lomb Nordic AB

Söder Mälarstrand 45

104 65 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55284

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. januar 2025