

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Arzotilol 20 mg/ml + 5 mg/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Í hverjum ml eru 20 mg af dorzólamiði (sem dorzólamið hýdróklóríð) og 5 mg af tímólóli (sem tímólólmaleat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Í hverjum ml af augndropum, lausn, eru 0,075 mg af benzalkónklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn.

Tær, örlítið seigfljótandi, litarlaus vatnslausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Arzotilol er ætlað til meðferðar á hækkuðum augnþrýstingi hjá sjúklingum með of háan augnþrýsting, gleiðhornsgláku og gláku með tálflögnun (pseudo-exfoliative glaucoma) þegar staðbundin meðferð með betablokkum eingöngu hefur ekki reynst nægjanleg.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er einn dropi af Arzotilol (í slímhúðarfellingu neðra augnloks) í sjúkt auga/augu, tvisvar á dag.

Ef annað lyf til staðbundinnar notkunar í augu er gefið samhliða skulu líða a.m.k. 10 mínútur á milli notkunar þess og Arzotilol.

Lyfjagjöf

Ráðleggja skal sjúklingum að þvo hendur fyrir notkun og forðast að láta skammtastútinn á lyfjaumbúðunum komast í snertingu við augað eða augnumgjörðina.

Til að tryggja rétta skömmtun – ekki skal stækka opið á stútnum.

Einnig skal upplýsa sjúklinga um að ef ekki er farið rétt með augndropa geta þeir mengast af algengum bakteríum, sem geta valdið sýkingum í augum. Notkun sýkra augndropa getur valdið alvarlegum skemmdum á augum og sjónskerðingu.

Með því að loka fyrir neftáragöng eða loka augunum í 2 mínútur minnkar altækt frásog. Þetta getur leitt til minni altækra aukaverkana og aukinnar staðbundinnar verkunar.

Ráðleggja skal sjúklingum um rétta meðhöndlun glasanna.

Notkunarleiðbeiningar:

1. Vertu viss um að innsiglið á flöskuhálsinum sé órofið áður en þú notar lyfið í fyrsta skipti. Venjulega er bil á milli flösku og tappa á ónotaðri flösku.
2. Taktu hettuna af flöskunni.
3. Hallaðu höfðinu aftur. Dragðu síðan neðra augnlok aðeins niður til að mynda poka eða vasa milli augnloks og auga.
4. Snúðu flöskunni við og þrýstið þar til einn dropi kemur í augað. **EKKI SNERTA AUGAÐ EÐA AUGNLOK MEÐ ODDI AUGNDROPAFLÖSKUNNAR.**
5. Sjúklingurinn skal loka auganu og þrýsta fingri á innri augnkrókinn í um það bil 2 mínútur til að draga úr altæku frásogi.
6. Endurtaktu skref 3 - 5 fyrir hitt augað, ef læknir hefur gefið fyrirmæli um það.
7. Lokið glasinu strax eftir notkun með því að skrúfa hettuna á aftur.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá börnum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá börnum yngri en 2 ára (sjá upplýsingar varðandi öryggi hjá börnum ≥ 2 ára og < 6 ára í kafla 5.1).

4.3 Frábendingar

Arzotilol er ekki ætlað sjúklingum með:

- Sjúkdóm sem veldur þrengingu á öndunarvegum, þar með talið astma, eða fyrri sögu um astma eða alvarlega langvinna lungnateppu.
- Hægan hjartslátt, heilkenni sjúks sínushnútar, gúls- og gáttarrof, gáttasleglarof af II. og III. stigi sem ekki er stýrt af gangráði, yfirvofandi hjartabilun, hjartalost.
- Verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða klóríðblóðsýringu.
- Ofnæmi fyrir öðru eða báðum virku efnunum eða fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofangreindar frábendingar eru byggðar á verkun einstakra innihaldsefna lyfsins, og eru ekki bundnar við þessa ákveðnu efnablöndu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á hjarta- og æðakerfi og öndunarferi

Eins og á við um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar, frásogast dorzólamið/tímólól út í blóðið. Vegna beta-adrenvirka þáttarins, tímólóls, geta sömu tegundir aukaverkana á hjarta, æðar, lungu og aðrar aukaverkanir sem koma fram við notkun altækra (systemic) beta-adrenvirkra blokka komið fram. Tíðni altækra aukaverkana eftir staðbundna notkun augnlyfja er lægri en við altæka notkun. Sjá í kafla 4.2 hvernig draga má úr altæku frásogi.

Hjartasjúkdómar

Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. kransæðasjúkdóm, Prinzmetal hjartaöng og hjartabilun) og lágþrýsting skal meta vandlega meðferð með beta-blokkum og íhuga meðferð með öðrum virkum efnunum. Fylgjast skal með einkennum versnandi hjarta- og æðasjúkdóma og aukaverkunum hjá sjúklingum með slíka sjúkdóma.

Vegna neikvæðra áhrifa á leiðnitíma, skal aðeins gefa sjúklingum með gáttasleglarof á I. stigi beta-blokka með varúð.

Æðasjúkdómar

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlegar blóðrásartruflanir/sjúkdóma í útlægum æðum (þ.e. Raynauds-sjúkdóm á alvarlegu stigi eða Raynauds-heilkenni).

Öndunarfærasjúkdómar

Greint hefur verið frá viðbrögðum í öndunarferum, þ.m.t. dauðsföllum vegna berkjukrampa hjá sjúklingum með astma, í tengslum við notkun sumra beta-blokka til notkunar í augu.

Dorzólamíð/tímólól skal nota með varúð hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu og aðeins ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og því skal nota lyfið með varúð hjá slíkum sjúklingum.

Ónæmisfræði og ofnæmi

Eins og á við um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar, getur lyfið frásogast út í blóðið. Dorzólamíð inniheldur súlfónamíðhóp sem einnig kemur fyrir í súlfónamíðum. Aukaverkanir sem koma fram við notkun súlfónamíða til inntöku geta einnig komið fram við staðbundna notkun þeirra, þ.m.t. alvarleg viðbrögð svo sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju. Ef einkenni um alvarlegar aukaverkanir eða ofnæmi koma fram, skal hætta notkun lyfsins.

Við notkun lyfsins hafa sést staðbundnar aukaverkanir í augum, líkar þeim sem hafa sést hjá dorzólamíðhýdróklóríð augndropum. Ef að slík viðbrögð koma fram, skal íhuga að hætta notkun lyfsins.

Bráðaofnæmisviðbrögð

Sjúklingar með sögu um ofnæmi eða alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð við ýmsum ofnæmisvökum, sem nota beta-blokka, geta sýnt meiri ofnæmisviðbrögð við endurtekinni útsetningu fyrir ýmsum ofnæmisvökum og svara hugsanlega ekki þeim skömmtum adrenalíns sem venjulega eru notaðir til meðferðar við bráðaofnæmisviðbrögðum.

Samhliðameðferð

Áhrif á þrýsting í auga eða þekkt áhrif altæktrar beta-blokkunar geta aukist þegar tímólól er gefið sjúklingum sem nota altæka beta-blokka. Fylgjast skal náið með svörun hjá þessum sjúklingum. Staðbundin notkun tveggja beta-blokka er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun dorzólamíðs og kolsýruanhýdrasahemla til inntöku.

Meðferð rofin

Ef þörf er á að stöðva meðferð með tímólól augndropum hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma verður smám saman að draga úr skömmtun, eins og við stöðvun meðferðar með beta-blokkum til inntöku.

Önnur áhrif beta-blokkunar

Blóðsykurslækkun/sykursýki

Gæta skal varúðar við gjöf beta-blokka hjá sjúklingum sem hætt er við sjálfsprottinni blóðsykurslækkun eða sjúklingum með óstöðuga sykursýki, þar sem beta-blokkar geta dulið einkenni bráðrar blóðsykurslækkunar.

Meðferð með beta-blokkum getur dulið einkenni skjaldkirtilsöfvrirni. Skyndileg stöðvun beta-blokkameðferðar getur valdið versnun einkenna.

Sjúkdómar í glæru

Beta-blokkandi augulyf geta valdið augnþurrki. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma í glæru.

Svæfing við skurðaðgerðir

Betablokkandi augnulyf geta blokkað altæk áhrif beta-örva, t.d. adrenalíns. Þegar sjúklingar eru á meðferð með tímólóli á að segja svæfingalækninum frá því.

Meðferð með beta-blokkum getur aukið einkenni vöðvaslensfárs (myasthenia gravis) til muna.

Önnur áhrif kolsýruanhýdrasahömlunar

Myndun þvægfærasteina hefur átt sér stað í tengslum við meðferð með kolsýruanhýdrasahömlum til inntöku, vegna truflunar á sýru-basa jafnvægi, einkum og sér í lagi hjá sjúklingum sem áður hafa fengið nýrnasteina. Þó engar truflanir á sýru-basa jafnvægi hafi komið fram í tengslum við þetta lyf hafa þvægfærasteinar sést, en sjaldan. Enda þótt lyfið sé kolsýruanhýdrasahemill til staðbundinnar notkunar, frásogast það út í blóðið og auknar líkur gætu því verið á myndun þvægfærasteina hjá sjúklingum sem áður hafa fengið nýrnasteina, meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Annað

Sjúklingar með bráða þrönghornsgláku þarfnast einnig annarrar meðferðar, auk lyfja sem lækka augnþrýsting. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með bráða þrönghornsgláku.

Bjúgur á hornhimnu og óafturkræf vantemprun á hornhimnu hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa langvarandi hornhimnusjúkdóma fyrir og/eða hafa gengist undir aðgerðir á auga meðan á notkun dorzólamíðs stóð. Aukin hætta er á glærubjúg hjá sjúklingum með lítinn fjölda innanþekjufrumna. Gæta skal varúðar við ávísun dorzólamíðs/tímólóls hjá þessum sjúklingum.

Greint hefur verið frá æðulosi við notkun lyfja sem draga úr vökvamyndun í augnhólfum (t.d. tímólól, acetazólamíð) eftir fráveituaðgerð.

Eins og við notkun annarra glákulyfja hefur svörun tímólólmaleat augndropa minnkað við langvarandi notkun hjá sumum sjúklingum. Í klínískum rannsóknum á 164 sjúklingum sem fylgst var með í 3 ár sást hins vegar enginn marktækur munur á meðalaugnþrýstingi eftir að jafnvægi hafði náðst í upphafi meðferðar.

Benzalkónklóríð

Arzotilol inniheldur 0,075 mg/ml af rotvarnarefninu benzalkónklóríði.

Benzalkónklóríð getur frásogast af mjúkum augnlinsum og getur breytt lit augnlinsanna. Fjarlægja skal augnlinsurnar áður en augndroparnir eru settir í augun og bíða í a.m.k. 15 mínútur áður en þær eru settar aftur í augun (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá því að benzalkónklóríð hafi valdið ertingu í augum, augnþurrki og getur haft áhrif á tárafilmu og yfirborð hornhimnu. Nota skal lyfið með varúð hjá sjúklingum með augnþurrk og hjá sjúklingum þar sem hornhimnan getur verið í hættu. Fylgjast skal með sjúklingum ef um langvarandi notkun er að ræða.

Börn

Sjá kafla 5.1.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum dorzólamíðs/tímólóls.

Í klínískum rannsóknum, var lyfið notað samhliða eftirfarandi lyfjum til inntöku, án þess að milliverkanir kæmu fram: ACE-hemlum, kalsíumgangalokum, þvagræsilyfjum, gigtarlyfjum (NSAID) þ.m.t. aspiríni og hormónum (s.s. estrógeni, insúlíni og týroxíni).

Möguleiki er á samlegðaráhrifum, sem geta leitt til lækkunar á blóðþrýstingi og/eða verulegs hægsláttar, við notkun beta-blokkandi augnlyfja samhliða kalsíumgangalokum til inntöku, katekólámín tæmandi lyfjum eða beta-blokkum til inntöku, lyfjum við hjartsláttartruflunum (þar á meðal amíódaróni), hjartaglykósíðum, kólínvirkum lyfjum, gúanetidíni, sterkum verkjalyfjum og MAO-hemlum.

Tilhneiging til altækrar beta-blokkunar í líkamanum (t.d. hægs hjartsláttar, þunglyndis) hefur komið fram við samsetta meðferð með CYP2D6 hemlum (t.d. kínidíni, flúoxetíni, paroxetíni) og tímólóli.

Þrátt fyrir að dorzólamíð/tímólól eitt sér hafi lítil sem engin áhrif á stærð sjáaldurs, hefur ljósopsvíkkun sést einstaka sinnum sem orsakaðist af samhliða notkun beta-blokkandi augnlyfja og adrenalíns.

Beta-blokkar geta aukið blóðsykurslækkandi áhrif sykursýkislyfja.

Beta-blokkar til inntöku geta aukið háþrýsting sem komið getur í kjölfar stöðvunar klónidín meðferðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dorzólamíð/tímólól á ekki að nota á meðgöngu.

Dorzólamíð

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á meðgöngu.

Dorzólamíð gefið kanínnum í svo stórum skömmtum að um eituráhrif var að ræða, olli vansköpun (sjá kafla 5.3).

Tímólól

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tímólóls á meðgöngu. Tímólól á ekki nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Til að draga úr altæku frásogi, sjá kafla 4.2.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vansköpunarvaldandi áhrif, en sýna hættu á vaxtarskerðingu í legi þegar beta-blokkar eru gefnir til inntöku. Auk þess hafa einkenni beta-blokkunar (t.d. hægsláttur, lágþrýstingur, öndunarerfiðleikar og blóðsykurslækkun) komið fram hjá nýburanum þegar beta-blokkar eru gefnir fram að fæðingu. Ef lyfið er gefið fram að fæðingu, skal hafa nákvæmt eftirlit með nýburanum fyrstu dagana eftir fæðingu.

Brjóstgjöf

Dorzólamíð

Ekki er vitað hvort dorzólamíð skilst út í brjóstamjól. Þegar mjólkandi rottum var gefið dorzólamíð, dró úr þyngdaraukningu afkvæma þeirra.

Tímólól

Beta-blokkar skiljast út í brjóstamjólk. Við ráðlagða skammta af tímólóli í augndropum er hins vegar ekki líklegt að nægilegt magn verði til staðar í brjóstamjólki til að valda klínískum einkennum beta-blokkunar hjá ungbarninu. Sjá í kafla 4.2 hvernig draga má úr altæku frásogi.

Ef meðferð með dorzólamíði/tímólóli er nauðsynleg, er ekki mælt með brjóstagjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hugsanlegar aukaverkanir eins og þokusýn geta haft áhrif á aksturshæfni sumra sjúklinga sem og hæfni þeirra til að stjórna vélbúnaði.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum á dorzólamíði/tímólóli hafa aukaverkanir verið í samræmi við þær sem greint hefur verið frá við notkun dorzólamíðhýdróklóríðs og/eða tímólólmaleats.

Í klínískum rannsóknunum fengu 1035 sjúklingar dorzólamíð/tímólól. Um það bil 2,4% allra sjúklinganna hættu meðferð með dorzólamíði/tímólóli, vegna staðbundinna aukaverkana í augum. Um það bil 1,2% allra sjúklinganna hættu meðferðinni vegna staðbundinna aukaverkana sem bentu til ofnæmis (eins og augnlokabólga og tárubólga).

Eins og á við um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar frásogast tímólól út í blóðrásina. Þetta getur valdið svipuðum aukaverkunum og koma fram við notkun altækra beta-blokka. Tíðni altækra aukaverkana eftir staðbundna notkun í augu er lægri en við altæka notkun.

Eftirtaldar aukaverkanir hafa sést af dorzólamíð/tímólól augndropum, lausn, eða einu af innihaldsefnunum, annað hvort við klínískar rannsóknir eða við almenna notkun lyfsins:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Ónæmiskerfi

Dorzólamíð/tímólól augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Einkenni altækra ofnæmisviðbragða þ.m.t. ofnæmisbjúgur, ofsakláði, kláði, útbrot, bráðaofnæmi

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Einkenni ofnæmisviðbragða, þ.m.t. ofnæmisbjúgur, ofsakláði, staðbundin og útbreidd útbrot, bráðaofnæmi

Tíðni ekki þekkt: Ofsakláði**

Efnaskipti og næring

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Tíðni ekki þekkt: Blóðsykurslækkun**

Geðræn vandamál

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Þunglyndi*

Mjög sjaldgæfar: Svefnleysi*, martraðir, minnisleysi

Tíðni ekki þekkt: Ofskynjun**

Taugakerfi

Dorzólamiðhýdróklóríð augndropar, lausn:
Algengar: Höfuðverkur*.
Mjög sjaldgæfar: Sundl*, náladofi* (paresthesia).

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Algengar: Höfuðverkur*
Sjaldgæfar: Sundl*, yfirlið
Mjög sjaldgæfar: Náladofi*, aukin einkenni vöðvaslenfárs, minnkuð kynhvöt*, heilablóðfall*, blóðþurrð í heila

Augu

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:
Mjög algengar: Sviði og stingir í augum.
Algengar: Bólga í slímhúð augans (conjunctival injection), þokusýn, fleiður á hornhimnu, kláði í augum, aukin taramyndun

Dorzólamiðhýdróklóríð augndropar, lausn:
Algengar: Bólga í augnlokum*, erting í augnlokum*
Sjaldgæfar: Litu- og brárkleggjabólga*(iridocyclitis)
Mjög sjaldgæfar: Erting þ.á m. roði*, verkir*, skorpa á augnlokum*, tímabundin nærsýni (sem hvarf þegar meðferð var hætt), bjúgur á hornhimnu*, augnslekja*, æðahimnulós (í kjölfar aðgerðar (filtration surgery))*
Tíðni ekki þekkt: Tilfinning um aðskotahlut í auga**

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Algengar: Einkenni um augneringu (t.d. sviði, stingir, kláði, taramyndun, roði) þ.á m. hvarmaþroti*, glærubólga*, minnkuð tilfinning í hornhimnu, augnþurrkur*
Sjaldgæfar: Sjóntruflanir þ.á m. ljósbrotsbreytingar (vegna stöðvunar meðferðar með lyfjum sem þrengja ljósopið)*
Mjög sjaldgæfar: Lokbrá, tvísýni, æðahimnulós (í kjölfar aðgerðar (filtration surgery))* (sjá kafla 4.4)*
Tíðni ekki þekkt: Kláði, táraflóð, roði, þokusýn, hornhimmueyðing**

Eyru og völungarhús

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Sjaldgæfar: Eyrnasuð*

Hjarta

Tímólólmaleat augndropar, lausn:
Sjaldgæfar: Hægsláttur*
Mjög sjaldgæfar: Brjóstverkur*, hjartsláttarónot*, bjúgur*, hjartsláttartruflanir*, blóðríkishjartabilun*, hjartastopp*, gáttasleglarof*
Tíðni ekki þekkt: Gáttasleglarof, hjartabilun**

Dorzólamiðhýdróklóríð augndropar, lausn:
Tíðni ekki þekkt: Hjartsláttarónot**, hraðtaktur

Æðar

Dorzólamiðhýdróklóríð augndropar, lausn:
Tíðni ekki þekkt: háþrýstingur

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Yfirlið*

Mjög sjaldgæfar: Lágþrýstingur*, heilablóðþurrð, helti, Raynauds einkenni*, kaldar hendur og fætur*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:

Algengar: Skútabólga (sinusitis)

Mjög sjaldgæfar: Andnauð, öndunarbílun, nefkvef, berkjukrampi

Dorzólamiðhýdróklóríð augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Blóðnasir*

Tíðni ekki þekkt: Mæði**

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Mæði*

Mjög sjaldgæfar: Berkjukrampi (oftast hjá sjúklingum sem hafa lungnasjúkdóma)*, öndunarbílun, hósti*

Meltingarfæri

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:

Mjög algengar: Bragðskynstruflun

Dorzólamiðhýdróklóríð augndropar, lausn:

Algengar: Ógleði*

Sjaldgæfar: Erting í koki, munnþurrkur*

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Ógleði*, meltingartruflun*

Mjög sjaldgæfar: Niðurgangur, munnþurrkur*

Tíðni ekki þekkt: Bragðskynstruflun, kviðverkur og uppköst**

Húð og undirhúð

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Snertihúðbólga, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju

Dorzólamiðhýdróklóríð augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Útbrot*

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Hárlos*, psóríasislík útbrot eða psóríasis versnar*

Tíðni ekki þekkt: Húðútbrot**

Stoðkerfi og stoðvefur

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus)

Tíðni ekki þekkt: Vöðvaverkur**

Nýru og þvagfæri

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Þvagfærasteinar

Æxlunarfæri og brjóst

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Mjög sjaldgæfar: Peyronies sjúkdómur*, minnkuð kynhvöt

Tíðni ekki þekkt: Kynlífstruflanir**

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Dorzólamíðhýdróklóríð augndropar, lausn:

Algengar: Þröttleysi/þreyta*

Tímólólmaleat augndropar, lausn:

Sjaldgæfar: Þröttleysi/þreyta*

*Þessar aukaverkanir dorzólamið/tímólól augndropa, lausnar, sáust einnig eftir markaðssetningu lyfsins.

**Aðrar aukaverkanir sem sést hafa við notkun beta-blokkandi augnlyfja, sem gætu hugsanlega komið fram við notkun dorzólamiðs/tímólóls.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun dorzólamiðs/tímólóls augndropa hjá mönnum, vegna inntöku lyfsins með vilja eða af slysi.

Einkenni

Of stórir skammtar af tímólólmaleat augndropum hafa verið notaðir í ógáti og hefur það leitt til altækra (systemic) áhrifa svipuðum þeim sem koma fram af völdum beta-blokka til inntöku s.s. sundls, höfuðverks, mæði, hægs hjartsláttar, berkjukrampa og hjartastöðvunar. Helstu einkenni sem búast má við eftir ofskömmun dorzólamiðs eru blóðsaltatruflanir, blóðsýring og möguleg áhrif á miðtaugakerfið.

Aðeins eru takmarkaðar upplýsingar fyrir hendi varðandi ofskömmun hjá mönnum vegna óviljandi eða viljandi notkunar dorzólamiðhýdróklóríðs. Svefnhöfgi hefur verið skráð vegna inntöku. Við staðbundna notkun hafa eftirfarandi einkenni verið skráð: ógleði, sundl, höfuðverkur, þreyta, óeðlilegar draumfarir og kyngingatrekja.

Meðferð

Veita skal stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum. Eftirlit skal hafa með þéttni blóðsalta (sérstaklega kalíum) og fylgjast ætti með sýrustigi blóðsins. Rannsóknir hafa sýnt að tímólól skilst ekki auðveldlega út með blóð- eða kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gláku- og ljósopsþrengjandi lyf, beta-blokkar, tímólól í blöndum, ATC flokkur: S01ED51.

Verkunarháttur

Dorzólamið/tímólól augndropar, lausn, er samsett úr tveimur lyfjum: Dorzólamiðhýdróklóríði og

tímólólmaleati. Þessi efni lækka hækkaðan augnþrýsting með því að draga úr seytingu augnvökva, en hvort með sínum hætti.

Dorzólamiðhýdróklóríð er öflugur hemill á kolsýruanhýdrasa II hjá mönnum. Hemlun kolsýruanhýdrasa í bráhyrnum (ciliary processes) augans dregur úr seytingu augnvökva, líklega með því að draga úr myndun bíkarbónatjóna og minnkar þar með flutning natríums og vökva. Tímólólmaleat er ósértækur beta-blokki. Nákvæmur verkunarháttur tímólólmaleats við lækkun augnþrýstings er ekki að fullu staðfestur, þrátt fyrir að flúorskímu (fluorescein) rannsóknir og spennuritunar (tonography) rannsóknir bendi til að aðalverkunin stafi af minnkun á myndun augnvökva. Sumar rannsóknir sýna samt sem áður einnig fram á minniháttar aukningu á útflæði frá augum. Samanlögð áhrif þessara tveggja innihaldsefna leiða til meiri lækkunar á augnþrýstingi en væru þau notuð hvort fyrir sig.

Við staðbundna notkun lækkar lyfið hækkaðan augnþrýsting, hvort sem um gláku er að ræða eða ekki. Hækkaður augnþrýstingur er mikilvægur áhættuþáttur varðandi skemmdir á sjóntauginni og sjónsviðsskerðingu vegna gláku.

Lyfið dregur úr augnþrýstingi án algengra aukaverkana lyfja sem þrengja ljósop s.s. náttblindu, brárvöðvakrampa og þrengingu ljósops.

Lyfhrif

Klínísk verkun

Fullorðnir

Klínískar rannsóknir voru gerðar í allt að 15 mánuði til þess að bera saman augnþrýstingslækkandi verkun dorzólamið/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag (kvöld og morgna), við 0,5 % tímólól og 2,0 % dorzólamið, annars vegar sitt í hvoru lagi og hins vegar saman, hjá sjúklingum með gláku eða hækkaðan augnþrýsting og samhliða meðferð var talin henta í rannsóknunum. Um var að ræða sjúklinga sem enga meðferð höfðu fengið og sjúklinga sem ekki höfðu fengið fullnægjandi meðferð með tímólóli einu sér. Meirihluti sjúklinganna hafði fengið staðbundna meðferð með betablokkum eingöngu áður en rannsóknirnar hófust. Við greiningu á samsettum rannsóknum var augnþrýstingslækkandi verkun dorzólamið/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag, meiri en verkun 2 % dorzólamiðs eingöngu, gefnu þrisvar á dag, og 0,5 % tímólóls eingöngu, gefnu tvisvar á dag. Verkun dorzólamið/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag, til lækkunar augnþrýstings jafngilti samhliða meðferð með dorzólamiði, gefnu tvisvar á dag og tímólóli, gefnu tvisvar á dag. Sýnt var fram á að augnþrýstingslækkandi verkun dorzólamið/tímólól augndropa, lausnar, gefinni tvisvar á dag, varir allan daginn og þessi verkun hélst þó um langtímanotkun væri að ræða.

Börn

Gerð hefur verið 3 mánaða samanburðarrannsókn, með það að aðalmarkmiði að safna upplýsingum um öryggi 2 % dorzólamiðs hýdróklóríðs augndropa hjá börnum yngri en 6 ára. Í þessari rannsókn var dorzólamið/tímólól augndropar, lausn, gefin 30 börnum frá 2 ára aldri, en yngri en 6 ára í opnum fasa, þegar einlyfjameðferð með dorzólamiði eða tímólóli var ekki nægileg til að meðhöndla innri augnþrýsting. Virkni hjá þessum sjúklingum hefur ekki verið staðfest. Í þessum litla hópi sjúklinga, þóldist dorzólamið/tímólól augndropar, lausn, gefin tvisvar á dag yfirleitt vel. 19 sjúklingar luku meðferðartímanum og 11 sjúklingar hættu meðferð vegna skurðaðgerðar, breytingar á lyfjameðferð eða af öðrum ástæðum.

5.2 Lyfjahvörf

Dorzólamiðhýdróklóríð

Staðbundin notkun dorzólamiðhýdróklóríðs gerir virka efninu kleift að verka beint á augað við mun lægri skammta en þegar um kolsýruanhýdrasahemil til inntöku er að ræða og fer því mun minna af lyfinu út í blóðið. Í klínískum rannsóknum kom fram að þannig lækkar augnþrýstingur án þeirra

truflana á sýrubasajafnvægi og blóðsaltajafnvægi sem einkennir verkun kolsýruanhýdrasahemla til inntöku.

Þegar dorzólamið er gefið staðbundið, fer það einnig út í blóðið. Til þess að meta tilhneigingu til altæktrar (systemic) kolsýruanhýdrasahemlunar eftir staðbundna gjöf, var þéttni virka efnisins og umbrotsefna þess mæld í rauðum blóðkornum og plasma og einnig kolsýruanhýdrasahemlun í rauðum blóðkornum. Dorzólamið safnast fyrir í rauðum blóðkornum við langvarandi gjöf lyfsins vegna sértæktrar bindingar við CA-II (kolsýruanhýdrasa-II) en frítt virkt efni helst í örlítilli þéttni í plasma. Virka efnið myndar eitt N-desetyl umbrotsefni sem hemlar CA-II ekki eins kröftuglega og virka efnið sjálft en hins vegar hemlar það einnig ísóensímið (CA-I) sem er minna virkt. Umbrotsefnið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum þar sem það binst aðallega CA-I. Dorzólamið binst plasmapróteinum að töluverðum hluta (u.þ.b. 33 %). Dorzólamið útskilst aðallega óbreytt í þvagi, en umbrotsefnið skilst einnig út í þvagi. Eftir að gjöf virka efnisins er hætt hverfur dorzólamið úr rauðum blóðkornum en ekki á línulegan hátt heldur fellur þéttni virka efnisins hratt í fyrstu, en síðan kemur hægari útskilnaðarfasi með u.þ.b. 4 mánaða helmingunartíma.

Þegar dorzólamið var gefið til inntöku til þess að líkja eftir þeirri hámarksþéttni sem líkaminn er útsettur fyrir eftir langtíma staðbundna gjöf, náðist jafnvægi innan 13 vikna. Í jafnvægi er nánast ekkert frítt virkt efni eða umbrotsefni þess í blóðvökva og var CA hemlun í rauðum blóðkornum minni en nauðsynleg er talin til þess að hafa lyfjafræðilega verkun á nýrnastarfsemi og öndun. Eftir langvarandi staðbundna gjöf dorzólamiðhýdróklóríðs voru lyfjahvörf svipuð. Engu að síður var þéttni umbrotsefnisins hærrí í rauðum blóðkornum hjá öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun u.þ.b. 30-60 ml/mín.). Samt sem áður urðu engar breytingar af nokkurri þýðingu á kolsýruanhýdrasahemlun og engar klínískt marktækar altækar aukaverkanir komu fram tengdar þessu.

Tímólólmaleat

Í rannsókn á þéttni virka efnisins í plasma hjá sex einstaklingum, var sá styrkur sem líkaminn í heild var útsettur fyrir metinn eftir gjöf 0,5 % tímólólmaleat augndropa, tvisvar sinnum á dag. Hámarksþéttni í blóðvökva eftir gjöf að morgni var að meðaltali 0,46 ng/ml og eftir eftirmiðdagsgjöf var hámarksþéttin að meðaltali 0,35 ng/ml.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi notkunar einstakra innihaldsefna lyfsins hefur verið staðfest bæði m.t.t. augna og líkamans í heild.

Dorzólamið

Hjá kanínunum sem fengu svo stóra skammta af dorzólamiði að um eituráhrif var að ræða ásamt blóðsýringu, kom fram vansköpun á hryggjarliðum.

Tímólól

Dýratilraunir hafa ekki sýnt áhrif vansköpunar.

Ennfremur hafa engar aukaverkanir á augu komið fram hjá dýrum sem fengu dorzólamiðhýdróklóríð-tímólólmaleat augndropa og ekki heldur hjá dýrum sem fengu dorzólamiðhýdróklóríð samtímis tímólólmaleati. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir á báðum innihaldsefnunum sýndu ekki fram á möguleika á stökkbreytingum. Því er ekki að vænta neinnar áhættu m.t.t. öryggis við notkun á lækningalegum skömmtum af dorzólamið/tímólól augndropum, lausnar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Hýdroxýetýl-sellulósi
Natríumsítrat (E331)
Natríumhýdroxíð (E524) til að stilla pH
Benzalkónklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Arzotilol skal ekki nota lengur en 28 daga eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt, ógegnsætt pólýetýlen-augndropaglas með miðlungs eðlisþyngd og innsiglaðan LDPE-dreypistút og HDPE skrúfaða hettu með innsigli í pappaðskju.

Pakkningastærðir: 1, 3 eða 6 glös sem innihalda 5 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/11/035/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 12. maí 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. september 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

2. maí 2023.