

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tidimaz 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää dortsolamidihydrokloridia, joka vastaa 20 mg dortsolamidia, ja timololimaleaattia, joka vastaa 5 mg timololia.

Jokainen tippa (noin 35 µl) sisältää 0,70 mg dortsoliamidia ja 0,18 mg timololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmätipat)

Kirkas, väritön, viskoosi liuos

pH 5,0–6,0

Osmolaliteetti: 240–320 mOsmol/kg

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliativinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annos on yksi tippa Tidimaz-valmistetta hoidettavaan silmään (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Tidimaz-valmisteen ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin tulee olla vähintään 10 minuuttia. Silmävoiteet tulee antaa viimeisenä.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista silmätippapullon kärjellä (katso käyttöohjeet).

Potilaalle tulee myös kertoa, että epäasianmukaisesti käsiteltyihin silmätippapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Käytettäessä nenäkyynelten okklusiota tai suljettaessa silmäluomet 2 minuutiksi systeeminen imeytyminen heikkenee. Tämä voi johtaa systeemisten sivuvaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

##### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Valmisteen turvallisuutta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.  
Tietoa turvallisuudesta vähintään 2- ja alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa, ks. kohta 5.1.

#### Antotapa

Silmän pinnalle

Tidimaz on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäainetta.

#### *Ennen silmätippojen tiputtamista*

- Ensimmäistä kertaa käytettäessä, ennen kuin potilas antaa tipan silmään, hänen on ensin harjoiteltava tippapullon käyttöä puristamalla siitä hitaasti yhden pisaran ilmaan, muualle kuin silmään.
- Kun potilas on varma, että pystyy annostelevaan yhden tipan kerrallaan, hänen tulee valita asento, joka on mukavin pisaroiden tiputtamista varten (voi istua, maata selällään tai seistä peilin edessä).

#### *Käyttöohjeet*

1. Potilaan tulee pestä kätensä huolellisesti ennen tämän lääkkeen käyttöä.
2. Jos pakkaus tai pullo on vahingoittunut, lääkettä ei tule käyttää.
3. Kun lääkettä käytetään ensimmäistä kertaa, korkki on kierrettävä irti sen jälkeen, kun on varmistettu, että korkin sinettirengas ei ole rikkoutunut. Potilaan pitäisi tuntea pientä vastusta, kunnes tämä varmuussuljettu rengas irtoaa.
4. Jos varmuussuojarengas on löysä, se tulee heittää pois, koska se voi pudota silmään ja aiheuttaa vammoja.
5. Potilaan tulee kallista päätään taaksepäin ja vetää alaluomea varovasti alaspäin, jotta silmän ja silmäluomen väliin muodostuu pussi. Pullon kärjen kosketusta silmiin, silmäluomiin tai sormiin tulee välttää liuksen kontaminoitumisen estämiseksi.
6. Yksi tippa tiputetaan pussiin painamalla hitaasti pulloa. Potilaan tulee puristaa pulloa kevyesti keskeltä ja antaa tipan tippua silmään. Puristamisen ja tipan ulos tulemisen välillä saattaa olla muutaman sekunnin viive. Potilaan ei tule puristaa liian kovaa. Jos hän ei ole varma, miten lääkettä annostellaan, hänen tulee kysyä lääkäriltä, apteekkarilta tai sairaanhoitajalta.
7. Potilaan tulee sulkea silmänsä ja painaa sormella silmän sisäkulmaa noin kahden minuutin ajan. Tämä estää lääkettä pääsemästä muualle kehoon.
8. Potilaan tulee toista vaiheet 5, 6 ja 7 toiseen silmään, jos lääkäri on määrännyt tekemään niin.
9. Käytön jälkeen ja ennen uudelleenkorjauksia pulloa on ravistettava kerran alaspäin koskematta tippakärkeen, jotta tippakärkeen jäänyt neste saadaan poistettua. Tämä on tarpeen, jotta voidaan varmistaa seuraavien pisaroiden toimittaminen. Tiputuksen jälkeen pullon korkki tulee kiertää kiinni.

Jos tippa ei mene potilaan silmään, hänen tulee yrittää uudelleen.

Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomia suljetaan 2 minuutin ajan, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Tidimaz on vasta-aiheinen, jos potilaalla on:

- reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien astma tai anamnestinen astma, vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalin katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreminen asidoosi
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yllämainitut vasta-aiheet perustuvat aineosilla todettuihin vasta-aiheisiin eivätkä johdu erityisesti tästä yhdistelmästä.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Kardiovaskulaariset ja hengitykseen liittyvät reaktiot

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beeta-adrenergisten reseptorien salpaaja, samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

##### Sydämeen liittyvät häiriöt

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkehoitoa harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen katkos.

##### Verisuoniin liittyvät häiriöt

Potilaita, joilla on vakava ääreisverenkiertohäiriö (s.o. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on lääkittävä varoen.

##### Hengitykseen liittyvät häiriöt

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen.

Tidimaz-valmistetta pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

##### Maksan vajaatoiminta

Dorsolamidi/timololi 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos tulee antaa varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, koska sitä ei ole tutkittu näiden potilaiden hoidossa.

##### Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin tämäkin lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dorsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamidien systeemisen käytön yhteydessä, mukaan lukien vaikeat reaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö tulee lopettaa, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkyydestä.

Tätä lääkevalmistetta käytettäessä on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dorsolamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita tämän Tidimaz lopettamista.

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistukselle eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

##### Samanaikainen lääkitys

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dorsolamidin ja suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän samanaikaista käyttöä ei suositella.

### Hoidon lopettaminen

Jos timololisilmätippojen käytön lopettaminen on tarpeen sepelvaltimotautipotilailla, se tulisi tehdä asteittain, samoin kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

### Muut beetasalpauksen vaikutukset

#### Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen voi aiheuttaa oireiden pahenemisen.

#### Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

#### Kirurgiaan liittyvä anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia lääkäriille pitää kertoa, jos potilas saa timololia.

Beetasalpaajahoito voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

### Hiilihappoanhydraasin estäjien muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happoemästäsapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka tämän lääkevalmisteen käytön yhteydessä ei ole havaittu happoemästäsapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava Tidimaz sisältää systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitaudin vaara olla suurentunut tämän lääkevalmisteen käytön aikana potilailla, joilla on ollut munuaiskiviä.

### Muuta

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dorsolamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Sarveiskalvon turvotuksen mahdollisuus on suurentunut potilailla, joilla endoteelisolujen määrä on alhainen. Varovaisuutta on noudatettava, jos Tidimaz-valmistetta määrätään näille potilasryhmille.

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtröivän silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Kuten muidenkin glaukoomalääkkeiden käytön yhteydessä joillakin potilailla on pitkäaikaisessa hoidossa raportoitu esiintyneen timololimaalaattisilmätipoilla saatavan vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli seurannassa 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiiliumisen jälkeisiin arvoihin.

### Piilolinssien käyttö

Dorsoliamidi/timololi 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuosta ei ole tutkittu piilolinssellä käytävillä potilailla.

### Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Tidimaz-silmätipoilla.

Kliinisissä tutkimuksissa tätä Dortsoliamidi/timololi 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat on käytetty samanaikaisesti seuraavien systeemisten lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, katekoliamiinivarastoja tyhjentävien lääkkeiden tai beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien, guanetidiinin, narkoottisten kipulääkkeiden sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Vaikka tuote (säilöntäaineella) yksinään vaikuttaa pupillien kokoon vain vähän tai ei ollenkaan, joskus on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Suun kautta otettavat beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamista mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Tidimaz-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

##### Dortsolamidi

Dortsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävää kliinistä tietoa. Dortsolamidi aiheutti teratogeenisia vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

##### Timololi

Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää, ks. kohta 4.2.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos tätä lääkevalmistetta annetaan synnytykseen asti, on vastasyntynyttä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö dortsolamidi ihmisen rintamaitoon. Dortsolamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan

beetasalpauksen oireita vastasyntyneessä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Jos Tidimaz-valmisteen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Mahdolliset haittavaikutukset, kuten näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja/tai kykyyn käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Dortsoliamidi/timololi 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu dortsolamidihydrokloridilla ja/tai timololimaleaatilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1 035 potilasta hoidettiin Dortsoliamidi/timololi 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat. Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti tämän lääkevalmisteen käytön paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia. Noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) takia.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin kanssa säilöntäainevapaassa koostumuksessa tai yhdessä sen ainesosista joko kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen:

[Hyvin yleinen: ( $\geq 1/10$ ), Yleinen: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen: ( $1 \geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ja Harvinainen: ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Dortsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäaineettomassa muodossa				Systeemisten allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, kutina, ihottuma, anafylaksi	
	Timololimaleaatti silmätipat, liuos				Allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaksi	Kutina**

<b>Aineenvaihdun ta ja ravitseminen</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos					Hypoglykemia**
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatiot
<b>Hermosto</b>	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatunteukset*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtyminen*	Harhatunteukset*, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuoli- vietti*, aivoverisuonitapahtuma*, aivoiskemia	
<b>Silmät</b>	Dorsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäaineettomassa muodossa	Pistel y ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Luomitulehdus*, luomien ärtyminen*	Värikalvon ja sädekehän tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomirupi*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauksen jälkeen)*	Roskan tunnesilmässä
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Silmäärtyksen oireet, mukaan lukien luomitule	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittokyvyn muutokset (joissakin tapauksissa	Rippuluomi, kahtena näkeminen, suonikalvon irtauma filtoivan	Kutina**, kyynelvuoto**, Silmän punoitus, näön

			hdus*, sarveiskalvon lehdus*, sarveiskalvon tuntoherkyyden aleneminen ja kuivat silmät*	miottien käytön lopettamisen seurauksena)*	silmäleikkauksen jälkeen* (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)	hämartyminen**, sarveiskalvon haavauma**
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Tinnitus*	
<b>Sydän</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämentykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydämenpysähdys*, johtoratakatkos	Eteis-kammio katkos**, sydämen vajaatoiminta**
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos					Sydämentykytys takykardia
<b>Verisuonisto</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos					hypertensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Dorsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäaineettomassa muodossa		Sinuiitti		Hengästyneisyys, hengityksen vajaatoiminta, riniitti, harvinaisena bronkospasmi	
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Nenäverenvuoto*	Hengenahdistus
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Hengenahdistus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, hengityksen	



					vajaatoiminta, yskä*	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Dortsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäaineettomassa muodossa	Makuhäiriö				
	Dortsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, sun kuivuminen*	
	Timololimaleaatti silmätipat, liuos			Pahoinvointi*, ruoansulatushäiriö*	Ripuli, sun kuivuminen*	Makuhäiriö*, vatsakipu**, oksentaminen**
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	Dortsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäaineettomassa muodossa				Kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	Dortsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Ihottuma*	
	Timololimaleaatti silmätipat, liuos				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen*	Ihottuma**
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Timololimaleaatti silmätipat, liuos				Systeeminen lupus erythematosus	Lihassärky*
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Dortsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäaineettomassa muodossa			Virtsakivitauti		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Timololimaleaatti silmätipat, liuos				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuoli-vietti	Sukupuolitoimintahäiriö**
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Dortsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Voimattomuus/uupumus*			
	Timololimaleaatti silmätipat, liuos			Voimattomuus/uupumus*		

\* Näitä haittavaikutuksia on havaittu Dortsolamidihydrokloridi/Timololimaleaatti myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

\*\* Näitä haittavaikutuksia on lisäksi havaittu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla ja niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös Dortsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäainevapaassa koostumuksessa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Dorsolamidihydrokloridi ja timololimaleaatti säilöntäaineella tai ilman säilöntäainetta tahattomasta tai tahallisuudesta yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

### Oireet

Tahattomia timololimaleaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästyminen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys. Dorsolamidin mahdollisen yliannostuksen yleisimmät löydökset ja oireet ovat elektrolyytitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset. Dorsolamidihydrokloridin tahattomasta tai tahallisuudesta yliannostuksesta ihmisillä on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja dysfagia.

### Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa tulee seurata. Tutkimukset ovat osoittaneet, että timololi ei poistu merkittävästi dialyysihoidolla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, Beetasalpaajat, Timololi, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01ED51

### Vaikutusmekanismi

Tidimaz sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, dorsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dorsolamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen eritystä todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimaleaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimaleaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaleaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen. Näiden kahden aineen yhteisvaikutuksena saadaan aikaan additiivinen silmänpaineen aleneminen verrattuna kumpaankin yhdisteeseen yksin annettuna.

Silmään annettuna tämä lääkevalmiste alentaa sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä. Tämä lääkevalmiste alentaa silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaati spasmi ja pupillien supistuminen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Kliiniset vaikutukset*

Jopa 15 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mennessä) annetun Dorsolamidihydrokloridi/Timololimaleaatin silmänpainetta (säilöntäainetta sisältävä koostumus) alentavaa vaikutusta yksin tai yhdessä annettuihin 0,5-prosenttiseen timololiin ja 2,0-prosenttiseen dorsolamidiin potilailla, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine ja joilla yhdistelmähoito tutkimuksissa katsottiin aiheelliseksi. Tutkimuksiin osallistui sekä aiemmin hoitamattomia potilaita että potilaita, joille timololihoito ei ollut saavutettu riittävää vastetta. Suurinta osaa potilaista oli hoidettu paikallisesti annettavalla beetasalpaajalla ennen tutkimukseen osallistumista. Yhdistettyjen tutkimustulosten analyysin mukaan kaksi kertaa vuorokaudessa annetun Dorsolamidihydrokloridi/Timololimaleaatin silmänpainetta (säilöntäainetta sisältävä koostumus) alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dorsolamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun Dorsolamidihydrokloridi/Timololimaleaatin silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoiton, jossa dorsolamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun Dorsolamidihydrokloridi/Timololimaleaatin silmänpainetta (säilöntäainetta sisältävä koostumus) alentava vaikutus oli todettavissa koko vuorokauden ajan, kun silmänpainetta mitattiin eri ajankohtina, ja vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Aktiivihoidolla kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa, jossa oli 261 potilasta, joilla oli kohonnut silmänsisäinen paine  $\geq 22$  mmHg yhdessä tai molemmissa silmissä, dorsolamidihydrokloridilla ja timololimaleaatilla (säilöntäaineeton koostumus) oli silmänpainetta alentava vaikutus joka vastaava dorsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin (säilöntäainetta sisältävä koostumus) vaikutusta. Dorsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin (säilöntäaineeton koostumus) turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin dorsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin (säilöntäainetta sisältävä koostumus).

#### *Pediatriset potilaat*

Kolme kuukautta kestäneen kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia 2-prosenttisten dorsolamidihydrokloridisiilmätippojen turvallisuutta alle 6-vuotiaille lapsille. Tässä tutkimuksessa 30 vähintään 2- ja alle 6-vuotiaasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dorsolamidi- tai timololimonoterapialla, sai Dorsolamidihydrokloridi/Timololimaleaatin (säilöntäainetta sisältävä koostumus) tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tässä pienessä potilasryhmässä kaksi kertaa vuorokaudessa annettu Dorsolamidihydrokloridi/Timololimaleaatin oli yleensä hyvin siedetty, jossa 19 potilasta oli mukana hoitojakson loppuun asti ja 11 keskeytti hoidon leikkauksen vuoksi, lääkityksen vaihtamisen vuoksi tai muista syistä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Dorsolamidihydrokloridi

Koska dorsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmillä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happoemästasapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsolamia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dortsolamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dortsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), se kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitunut metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dortsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dortsolamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dortsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dortsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dortsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeata vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, puolintumisajan ollessa noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsolamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsolamia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dortsolamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutusten aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaistutkimuksessa, jossa dortsolamidihydrokloridia annettiin paikallisesti. Joillakin iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli korkeampi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkittäviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibitoasteesta eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

#### Timololimaleaatti

Kuuden koehenkilön plasman lääkeainepitoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa systeeminen altistus timololille määritettiin, kun 0,5-prosenttisia timololimaleaattisilmätippoja oli annettu paikallisesti kaksi kertaa päivässä. Timololin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa aamuannoksen jälkeen oli 0,46 ng/ml ja iltapäiväannoksen jälkeen 0,35 ng/ml.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kummankin vaikuttavan aineen turvallisuusprofiili paikallisesti ja systeemisesti annettuna on hyvin tunnettu.

#### Dortsolamidi

Kun kaniineille annettiin dortsolamia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, havaittiin selkärangan epämuodostumia.

#### Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisia vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dortsolamidihydrokloridi- ja timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia, ei myöskään havaittu haittavaikutuksia silmässä. Kummallakaan vaikuttavalla aineella tehdyissä *in vitro* - ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Näin ollen voidaan olettaa, ettei Tidimaz-valmisteen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hydroksietyyliselluloosa  
Mannitoli (E421)  
Natriumsitraatti (E331)  
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämistä varten)  
Puhdistettu vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

Säilytä avaamisen jälkeen alle 30 °C.

Pullo 5 ml  
Hävitä 60 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.

Pullo 10 ml  
Hävitä 90 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Pakkaus sisältää valkoisen LDPE pullon, jossa on HDPE moniannostiputin silikoniventtiilillä. Pullossa on peukaloinnin estävä HDPE kierrekorkki. Pullot ovat pakattu pahvirasioihin.

1 pullo x 5 ml  
3 pulloa x 5 ml  
1 pullo x 10 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Puola

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

39542

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.08.2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.01.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tidimaz 20 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid samt timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

En droppe (cirka 35 µl) innehåller i genomsnitt 0,70 mg dorzolamid och 0,18 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning (ögondroppar)

Klar, färglös, lätt trögflytande lösning

pH värde 5,0 - 6,0

Osmolalitet: 240 – 320 mOsmol/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tidimaz är indicerat vid behandling av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller pseudoexfoliativt glaukom när monoterapi med lokal betareceptorblockerare inte är tillräcklig.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen är 1 droppe Tidimaz (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Om Tidimaz används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum. Ögonsalvor ska administreras sist.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användning och att se till att endosbehållaren inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då detta kan skada ögat (se bruksanvisning).

Patienter bör också informeras om att ögondroppar - om de hanteras på ett felaktigt sätt – kan kontamineras av vanliga bakterier som man vet kan orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

Vid nasolakrimal ocklusion eller när man sluter ögonlocken under 2 minuter, minskar den systemiska absorptionen. Detta kan resultera i färre systemiska biverkningar och ökad aktivitet lokalt.

##### *Pediatrik population*

Effekt hos barn har inte fastställts.

Säkerhet hos barn yngre än 2 år har inte fastställts.

Tillgänglig information beträffande säkerhet hos barn  $\geq 2$  till  $< 6$  års ålder finns i avsnitt 5.1.

### Administreringsätt

Endast för okulärt bruk.

Tidimaz är en steril lösning som inte innehåller några konserveringsmedel.

#### *Innan ögondropparna används*

- Innan patienten ska droppa en droppe i ögat för första gången, bör han/hon först och främst öva sig att använda droppflaskan genom att klämma ihop den långsamt så att en droppe trycks ut i luften, bort från ögat.
- När patienten är säker på att han/hon kan trycka ut en droppe i taget bör patienten välja den position som han/hon tycker är mest bekväm för att droppa i en droppe (patienten kan sitta ner, ligga på rygg eller stå framför en spegel).

#### *Bruksanvisning*

1. Patienten ska tvätta händerna noggrant innan han/hon använder detta läkemedel.
2. Om förpackningen eller flaskan är skadad ska patienten inte använda läkemedlet.
3. När patienten använder läkemedlet för första gången ska han/hon skruva av locket efter att ha kontrollerat att den förseglade ringen på locket inte har brutits. Patienten bör känna ett lätt motstånd tills den säkerhetsförseglade ringen bryts av.
4. Om den säkerhetsförseglade ringen är lös, ska patienten kasta den eftersom den kan falla ner i ögat och orsaka skador.
5. Patienten ska luta huvudet bakåt och dra försiktigt ner det nedre ögonlocket för att bilda en ficka mellan ögat och ögonlocket. Kontakt mellan flaskans spets och ögat, ögonlocket eller fingrar ska undvikas.
6. En droppe ska droppas i fickan genom att trycka långsamt på flaskan. Patienten ska trycka försiktigt i mitten av flaskan och låta en droppe falla ner i ögat. Det kan vara några sekunders fördröjning från det att man trycker på flaskan tills droppen kommer ut. Patienten ska inte trycka för hårt. Om patienten inte är säker på hur han/hon ska droppa i medicinen, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
7. En patient ska sluta ögat och trycka på den inre ögonvrån med fingret i cirka två minuter. Detta förhindrar att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen.
8. Patienten ska upprepa steg 5, 6 och 7 i andra ögat om läkaren har sagt till att göra detta.
9. Efter användning och innan korken åter sätts på ska flaskan skakas en gång i nedåtgående riktning, utan att vidröra droppspetsen. Detta för att avlägsna eventuell kvarvarande vätska på spetsen. Detta är nödvändigt för att säkerställa att efterföljande droppar kan droppas. Skruva sedan på flaskans kork.

Om en droppe hamnar utanför patientens öga ska han/hon försöka igen.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller stänga ögonlocken under 2 minuter minskas den systemiska absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Tidimaz är kontraindicerat hos patienter med:

- reaktiv luftvägssjukdom inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sick-sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) eller hyperkloremisk acidosis
- överkänslighet mot den ena eller båda aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.



Ovan nämnda kontraindikationer är baserade på komponenterna och är inte unika för kombinationen.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, lung- och andra biverkningar som ses med systemiska betaadrenerga blockerare förekomma. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

##### Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t ex kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betareceptorblockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid bör betareceptorblockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

##### Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbingar/sjukdomar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

##### Sjukdomar i andningsvägarna

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betareceptorblockerare.

Tidimaz bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

##### Nedsatt leverfunktion

Behandling med detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

##### Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid lokal behandling, inklusive svåra reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör preparatet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydroklorid innehållande ögondroppar, har setts med dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av Tidimaz övervägas.

Under behandling med betareceptorblockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på de vanliga doserna av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

##### Samtidig behandling

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad kan potentiellas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betareceptorblockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två lokalt administrerade betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

#### Utsättande av behandling

Om utsättning av timolol för lokalt bruk är nödvändigt hos patienter med hjärt-kärlsjukdom bör behandlingen, i likhet med betareceptorblockerare för systembehandling, utsättas gradvis.

#### Ytterligare effekter av betareceptorblockad

##### *Hypoglykemi/diabetes*

Betareceptorblockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi eller till patienter med instabil diabetes, eftersom betareceptorblockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betareceptorblockerare kan även dölja symtom på hypertyreoidism. Abrupt utsättande av behandling med betareceptorblockerare kan påskynda en försämring av symtomen.

##### *Sjukdomar i hornhinnan*

Oftalmiska betareceptorblockerare kan orsaka torrhet i ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

##### *Kirurgisk anestesi*

Betareceptorblockerande ögonprodukter kan blockera systemiska betaagonistiska effekter, t ex av adrenalin. Narkosläkaren bör informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

#### Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syrabas-rubbningar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom Tidimaz innehåller en topisk karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

#### Övrigt

Behandlingen av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi i samband med användning av dorzolamid. Det finns en ökad risk för att utveckla kornealödem hos patienter med lågt antal endotelceller. Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av [Läkemedlets namn] till denna grupp av patienter.

Koroidalavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande medel (som timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Som vid användning av andra glaukomläkemedel har minskat svar på behandling med timololmaletat ögondroppar vid långtidsbehandling rapporterats hos några patienter. I kliniska studier där 164 patienter följts i minst tre år sågs emellertid ingen signifikant skillnad i genomsnittligt intraokulärt tryck efter initial stabilisering.

#### Användning av kontaktlinser

Dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

## Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med Tidimaz i endosbehållare.

I en klinisk studie användes dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning tillsammans med följande läkemedel för systemisk behandling utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar med betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumblockerare, läkemedel som tömmer katekolamindepåer eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inclusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska medel samt monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t ex minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med hämmare av enzym CYP2D6 (kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om läkemedlet (med konserveringsmedel) ensamt har ringa eller ingen effekt på pupillstorleken har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar med betareceptorblockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

Perorala betareceptorblockerande medel kan förstärka den hypertensiva rebound-reaktion som kan följa vid utsättning av klonidin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Tidimaz bör inte användas under graviditet.

#### Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data om exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogen effekt vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

#### Timolol

Det finns inga tillämpliga data för användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte påvisat missbildande effekter men visar en risk för intrauterin tillväxthämning när betareceptorblockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (som bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn när betareceptorblockerare givits fram till förlossningen. Om detta läkemedel ges fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant under de första dagarna efter födseln.

#### Amning

Uppgift saknas om dorzolamid passerar över i modersmjölk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman.

Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att det skulle finnas tillräckliga mängder i modersmjölk för att orsaka kliniska

symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Tidimaz är nödvändig rekommenderas inte amning.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eventuella biverkningar såsom dimsyn kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och/eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

I en klinisk studie med dorzolamid/timolol, 20 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning utan konserveringsmedel har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med Tidimaz med konserveringsmedel, dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

I kliniska studier behandlades 1 035 patienter med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel. Cirka 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel på grund av lokala ögonbiverkningar och cirka 1,2 % avbröt på grund av lokala biverkningar som tyder på allergi eller överkänslighet (såsom ögonlocksinflammation och konjunktivit).

I en jämförande dubbelblind studie med upprepad dosering har det visats att dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (utan konserveringsmedel) har en säkerhetsprofil som är jämförbar med den för dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel).

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas timolol i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel eller någon av dess komponenter antingen i kliniska studier eller efter godkännandet:

[Mycket vanliga: ( $\geq 1/10$ ), Vanliga: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga: ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och Sällsynta: ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Tabell 1

Systemorgan klass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Dorzolamidhydroklorid och timololmaleat i konserveringsmedelsfri formulering				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande	klåda**

					angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	
<b>Metabolism och nutrition</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning					hypoglykemi**
<b>Psykiska störningar</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning			depression*	sömlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, syncope*	parestesier*, ökning av tecken och symptom på myasthenia gravis, minskad libido*, cerebrovasculär händelse*, cerebral ischemi	
<b>Ögon</b>	Dorzolamidhydroklorid och timololmaleat i konserveringsmedelsfri formulering	brännande och stickande känsla	konjunktivalinjektion, dimsyn, kornealerosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		ögonlocksinflammation*, ögonlocksirritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)*	Främmande kroppskänsla i ögat

	timololmaleat ögondroppar, lösning		tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörningar inkluderande refraktionsför ändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrationskir urgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	klåda**, ökat tårflöde* *, rodnad, dimesyn* *, korneal erosion* *
<b>Öron och balansorgan</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	
<b>Hjärtat</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi*	bröstmärta*, hjärtklappnin g*, ödem*, arytmi*, hjärtinsuffici ens*, hjärtstillestå nd*, hjärtblock	atriovent rikulärt block**, hjärtsvikt **
	dorzolamidhy droklorid ögondroppar, lösning					Hjärtklap pning, takykardi
<b>Blodkärl</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
	dorzolamidhy droklorid ögondroppar, lösning					hypertoni
<b>Andningsväg ar, bröstorg och mediastinum</b>	Dorzolamidhy droklorid och timololmaleat i konserverings medelsfri formulering		sinuit		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	dorzolamidhy droklorid ögondroppar, lösning				epistaxis*	dyspné
	timololmaleat ögondroppar, lösning				dyspné*	bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospasti sk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*
<b>Magtarmkan alen</b>	Dorzolamidhy droklorid och timololmaleat i konserverings	smakförän dringar				

	medelsfri formulering					
	dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakförändringar**, buksmärtor**, kräkning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Dorzolamidhydroklorid och timololmaleat i konserveringsmedelsfri formulering				kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag**
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning				systemisk lupus erytematosus	myalgi*
<b>Njurar och urinvägar</b>	Dorzolamidhydroklorid och timololmaleat i konserveringsmedelsfri formulering			urolitiasis		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion**
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administratörens stället</b>	dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		asteni/trötthet*			
	timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/trötthet*		

\*Dessa biverkningar har även observerats med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel efter godkännandet.

\*\*Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betareceptorblockerare och kan potentiellt förekomma med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

## 4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med eller utan konserveringsmedel.

### Symtom

Rapporter finns om oavsiktlig överdosering med timololmaleat ögondroppar resulterande i systemeffekter liknande dem som ses med systemiska betareceptorblockerare, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillstånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdosering med dorzolamid är elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd samt eventuellt centralnervösa effekter.

Endast begränsad information finns tillgänglig beträffande överdosering hos människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamidhydroklorid. Vid oralt intag har somnolens rapporterats. Vid lokal administrering har illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi rapporterats.

### Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande. Elektrolytnivåerna i serum (speciellt kalium) och pH i blodet bör kontrolleras. Studier har visat att timolol inte är lätt att dialysera.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, betareceptorblockerande medel, timolol, kombinationer, ATC-kod: S01E D51

### Verkningsmekanism

Tidimaz består av två aktiva komponenter: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Båda dessa komponenter sänker det förhöjda intraokulära trycket genom att minska kammarvattensekretionen, men genom olika verkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid är en potent hämmare av humant karbanhydras II. Hämmning av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, antagligen genom att fördröja bildningen av bikarbonatjoner vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. Timololmaleat är en icke-selektiv betareceptorblockerare. Den exakta verkningsmekanismen för den ögontryckssänkande effekten hos timololmaleat är ännu inte helt klarlagd, men en fluoresceinstudie och tonografistudier tyder på att den huvudsakliga effekten är förknippad med minskad bildning av vätska. I vissa studier har dock en lätt ökning i utflödet av vätska iakttagits. Den kombinerade effekten av dessa två substanser resulterar i en ytterligare sänkning av det intraokulära trycket i jämförelse med substanserna givna var för sig.

Vid lokal behandling sänker Tidimaz ett förhöjt intraokulärt tryck, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt intraokulärt tryck är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall. Detta läkemedel minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

### Farmakodynamisk effect



### Klinisk effekt

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande effekten av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicinering med 0,5 % timolol och 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertension för vilka kombinationsterapi ansågs lämplig i studierna. Dessa inkluderade både obehandlade patienter och patienter hos vilka timolol som monoterapi inte gav tillräcklig effekt. Majoriteten av patienterna behandlades med lokal betareceptorblockerare som monoterapi före inklusion i studien. I en analys av kombinationsstudierna var den ögontryckssänkande effekten av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen större än den för monoterapi med antingen 2 % dorzolamid tre gånger dagligen eller 0,5 % timolol två gånger dagligen. Den ögontryckssänkande effekten av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den ögontryckssänkande effekten av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en aktiv behandlingskontrollerad, parallell, dubbelblind studie hos 261 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck ( $\geq 22$  mmHg) i ena eller båda ögonen hade dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (utan konserveringsmedel) likvärdig ögontryckssänkande effekt som dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel). Säkerhetsprofilen för dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (utan konserveringsmedel) var jämförbar med den för dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel).

### Pediatrisk population

En 3-månaders kontrollerad studie har utförts med huvudsyfte att dokumentera säkerhet vid behandling av barn yngre än 6 år med ögondroppar innehållande 2 % dorzolamidhydroklorid. I studien på barn  $\geq 2$  år och  $< 6$  år för vilka ögontrycket inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) givet två gånger per dygn i allmänhet väl med 19 patienter som fullföljde behandlingen och 11 som avbröt med anledning av operation, ändrad medicinering eller av andra skäl.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Dorzolamidhydroklorid

Till skillnad från perorala karbanhydrashämmare utövar dorzolamidhydroklorid, när det ges lokalt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av det intraokulära trycket utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter lokal administrering mättes koncentrationerna av dorzolamid och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna. Dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna under kronisk användning som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasmakoncentrationer av fritt dorzolamid bibehålls. Den aktiva moderssubstansen bildar en N-desetylm metabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva moderssubstansen men också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där den binds huvudsakligen till karbanhydras I. Dorzolamid binds måttligt till plasmaproteiner (cirka 33 %). Dorzolamid utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen, metaboliten utsöndras också i urinen. Efter avslutad behandling elimineras dorzolamid icke-linjärt från de röda blodkropparna med en snabb, initial minskning i läkemedelskoncentrationen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning i ögat, nåddes steady state inom 13 veckor. Vid steady state fanns så gott som inget fritt läkemedel eller någon metabolit i plasma. Karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna var mindre än vad som förväntades vara nödvändigt för en farmakologisk effekt på njurfunktion eller andning. Liknande farmakokinetiska resultat observerades efter kronisk lokal användning av dorzolamidhydroklorid. Några äldre patienter med nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance 30-60 ml/min) hade emellertid högre koncentration av metaboliter i de röda blodkropparna, men inga betydelsefulla skillnader i karbanhydrashämning och inga kliniskt signifikanta systembiverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

#### Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av den aktiva substansen hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter lokal administrering två gånger dagligen av 0,5 % timololmaleat ögondroppar. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter morgondosen var 0,46 ng/ml och efter eftermiddagsdosen 0,35 ng/ml.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den okulära samt systemiska säkerhetsprofilen för de båda aktiva komponenterna är väl kända.

#### Dorzolamid

Hos kaniner, som fick doser som var toxiska för moderdjuret och förknippade med metabolisk acidosis, observerades missbildningar av kotkropparna.

#### Timolol

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt.

Dessutom har inga okulära bieffekter setts hos djur behandlade lokalt med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ögondroppar eller vid samtidig administration av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. *In vitro* och *in vivo* studier med var och en av substanserna visade inte någon mutagen potential. Därför förväntas ingen speciell risk avseende säkerheten hos människa vid terapeutiska doser av Tidimaz.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hydroxietylcellulosa

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Förvara efter öppnande vid högst 30 °C.

Flaska 5 ml  
Kassera 60 dagar efter första öppnandet av flaskan.

Flaska 10 ml  
Kassera 90 dagar efter första öppnandet av flaskan.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsvillkor efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningen består av vita LDPE-flaskor med flerdos-HDPE droppapplicator med silikonventil och med manipuleringsäkert HDPE-skruvlock samt kartong.

1 flaska x 5 ml  
3 flaskor x 5 ml  
1 flaska x 10 ml  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Polen

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39542

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.08.2022

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.01.2023