

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af
betingelserne for markedsføringstilladelsen (-tilladelserne)**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for dorzolamid blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Der er indberettet sporadiske tilfælde af dyspnø fra de fleste markedsføringstilladelsesindehavere. For det oprindelige lægemiddel er der kumulativt indberettet 142 bivirkninger, herunder 31 i gennemgangsperioden. Der blev kun forelagt begrænsede oplysninger om de tilfælde, der er indberettet i gennemgangsperioden, men de kumulative data viser – uanset at tilfældene er dårligt dokumenteret eller har konfunderende faktorer – at der er positiv aflastning i mindst 41 tilfælde (dvs. dorzolamid var det eneste lægemiddel, der blev seponeret), og i 8 tilfælde positiv reeksponering). Disse data tyder på en årsagssammenhæng mellem dorzolamid og dyspnø.

En plausibel farmakologisk mekanisme for denne bivirkning kan være, at dorzolamid er en carboanhydrasehæmmer, og at systemisk absorption er mulig ved administration i øjet. Faktisk hæmmer carboanhydraseblokkere reabsorptionen af NaHCO_3 i de proximale tubuli og inducerer altså udskillelse af bikarbonat, hvilket kan medføre metabolisk acidose gennem basetab. Dyspnø er et af de første tegn på metabolisk acidose. Det må bemærkes, at dyspnø allerede er opført i produktresuméet for andre carboanhydrasehæmmere.

Enkeltstående tilfælde af *fornemmelse af fremmedlegeme i øjet* er indberettet af de fleste markedsføringstilladelsesindehavere. For det oprindelige lægemiddel blev der kumulativt indberettet 43 bivirkninger med den foretrukne betegnelse "følelse af fremmedlegeme" og 44 med den foretrukne betegnelse "følelse af fremmedlegeme i øjnene", herunder 13 i gennemgangsperioden. Skønt der kun blev forelagt begrænsede oplysninger om de tilfælde, der blev indberettet i gennemgangsperioden, viser analyse af de kumulative data, at lægen eller farmaceuten i halvdelen af tilfældene vurderede, at tilfældet havde sammenhæng med dorzolamid.

Følelse af fremmedlegeme i øjet er en hyppigt indberettet bivirkning for øjendråber. Følelse af fremmedlegeme i øjnene kan have mange årsager såsom kornealidelser, allergisk reaktion, øjeninflammation eller øjenirritation. Disse tre sidste alternative årsager vides at fremkaldes af øjendråber med dorzolamid. Da de fleste indberettede tilfælde med dorzolamid har været forbundet med bivirkningerne øjenirritation eller røde øjne, kan følelse af fremmedlegeme i øjnene være symptomer på allergisk reaktion eller øjenirritation og derfor indirekte forbundet med anvendelse af dorzolamid.

På baggrund af dataene i de(n) gennemgåede PSUR(er) fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende dorzolamid.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / (-tilladelserne)

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for dorzolamid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder dorzolamid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for produkter omfattet af denne enkelte PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende dorzolamid aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for de(t) nationalt godkendte
lægemiddel (-midler)**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Luftveje, thorax og mediastinum" med hyppigheden "ikke kendt":

- **Dyspnø**

Følgende bivirkning(er) tilføjes under systemorganklassen "øjne" med hyppigheden "ikke kendt":

- **Følelse af fremmedlegeme i øjet**

Indlægsseddel

- Afsnit 4

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- **Kortåndethed**

- **Følelse af fremmedlegeme i øjet**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i november 2016
Oversættelserne af indstillingens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	22. december 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	22. februar 2017