

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne)**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for dorzolamid, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

-Takykardi: 21 lægemiddelbivirkninger, herunder 3 alvorlige, som førte til hospitalsindlæggelse, blev kumulativt rapporteret af indehaveren af markedsføringstilladelsen Santen. 18 lægemiddelbivirkninger, alle ikke-alvorlige, med stigninger i hjertefrekvens blev også rapporteret. 1 ikke-alvorlig lægemiddelbivirkning blev kumulativt rapporteret af en anden indehaver af markedsføringstilladelsen. Baseret på analysen af tilfælde fra indehaverne af markedsføringstilladelsen blev der, mens nogle tilfælde er dårligt dokumenterede og mens der blev rapporteret modsigende faktorer, i andre tilfælde fundet antydende elementer vedrørende kronologi og resultater. Endelig blev 11 tilfælde betragtet som muligvis relateret, med en positiv dechallenge rapporteret i 10 tilfælde og en positiv rechallenge i 3 tilfælde med dorzolamid alene.

-Hypertension: 37 lægemiddelbivirkninger, herunder 3 alvorlige (2 hospitalsindlæggelser, 1 livstruende) blev kumulativt rapporteret af indehaveren af markedsføringstilladelsen Santen. 51 lægemiddelbivirkninger med forhøjet blodtryk, herunder 3 alvorlige (1 hospitalsindlæggelse) blev også rapporteret. 9 lægemiddelbivirkninger (1 alvorlig og 8 ikke-alvorlige) blev kumulativt indsamlet af andre indehavere af markedsføringstilladelser. Baseret på analysen af tilfælde fra indehaverne af markedsføringstilladelsen blev der, mens nogle tilfælde er dårligt dokumenterede og mens der blev rapporteret modsigende faktorer, i andre tilfælde fundet antydende elementer vedrørende kronologi og resultater. Endelig ansås 19 tilfælde for muligvis at være relateret, med en *positiv dechallenge* rapporteret i 17 tilfælde og en *positiv rechallenge* i 4 tilfælde med dorzolamid alene.

I betragtning af plausibel farmakologisk mekanisme, absorption af dorzolamid i det systemiske kredsløb efter lokal administration og kendt bivirkning af brinzolamid-øjendråber, en anden kulsyreanhydrasehæmmer, anbefaler PRAC at tilføje takykardi og hypertension til produktinformationen for dorzolamid.

I denne sammenhæng er det nødvendigt at tilføje et trin med administration af øjendråber, som består i at trykke på den indre øjenkrog i ca. to minutter efter administration for at reducere den systemiske passage af dorzolamid, til pkt. 4.2 i produktresuméet i overensstemmelse med anbefalingerne fra Arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning fra juni 2011 relateret til risikoen for systemiske bivirkninger for betablokkere ved oftalmisk brug. Disse oplysninger er blevet inkluderet i produktinformationen for innovatoren Trusopt® i løbet af gennemgangsperioden og skal implementeres af alle indehavere af markedsføringstilladelsen, hvis lignende ordlyd ikke allerede er implementeret.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende dorzolamid i henhold til EURD-listen allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

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

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Administration

[...]

Når der anvendes nasolacrimonal okklusion, eller når øjenlågene lukkes i 2 minutter, reduceres den systemiske absorption. Dette kan resultere i et fald i systemiske bivirkninger og en stigning i lokal aktivitet.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under **systemorganklassen Hjerte** med hyppigheden ikke kendt:

Takykardi

Følgende bivirkninger skal tilføjes under **systemorganklassen Vaskulære sygdomme** med hyppigheden ikke kendt:

Hypertension

Indlægsseddel

- Pkt. 3

Brugsanvisning

[...]

Luk øjet, og pres på øjenkrogen med fingeren i ca. 2 minutter. På den måde undgår du, at lægemidlet når andre steder hen i kroppen.

- Pkt. 4

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

Forhøjet hjertefrekvens

Forhøjet blodtryk

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Oktober 2022 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	27. november 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	26. januar 2023