

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Følgende vitenskapelige konklusjoner gjelder i henhold til PRACs vurderingsrapport om PSUR(er) for dorzolamid:

De fleste innehaverne av markedsføringstillatelser rapporterte om isolerte tilfeller med *dyspné*. Den opprinnelige rapporten meldte om 142 bivirkninger (AE) til sammen, inkludert 31 under evalueringsperioden. Til tross for at det ble gitt få opplysninger om tilfellene som ble rapportert under evalueringsperioden, viser analysen av oppsamlet data at selv om noen tilfeller er dårlig dokumentert eller har konfunderende faktorer, er det minst 41 tilfeller av positiv seponering (dorzolamid var den eneste medisinen som ble stoppet) og 8 tilfeller av positiv gjentatt provokasjon. Disse opplysningene indikerer at det er en årsakssammenheng mellom dorzolamid og dyspné.

En sannsynlig farmakologisk mekanisme bak denne bivirkningen er at dorzolamid er en karboanhydrasehemmer, og at systemisk absorpsjon er mulig ved okulær administrasjon. Karboanhydrasehemmere vil kunne hemme reabsorpsjon av NaHCO_3 i proksimaltubulen, og dermed indusere sekresjon av bikarbonat som kan føre til metabolsk acidose ved reduserte nivåer av base. Dyspne er ett av de første tegnene på metabolsk acidose. I tillegg står dyspne allerede oppført som bivirkning i preparatomtalen (SmPC) for andre karboanhydrasehemmere.

Isolerte tilfeller av *følelsen av å ha fremmedlegeme i øyet* ble rapportert av de fleste innehavere av markedsføringstillatelse). Den opprinnelige rapportøren meldte om til sammen 43 tilfeller med betegnelsen «følelse av fremmedlegeme» [sensation of foreign body] og 44 med betegnelsen «følelse av å ha fremmedlegeme i øyet» [foreign body sensation in eyes], inkludert 13 i evalueringsperioden. Selv om få opplysninger ble gitt om tilfeller som ble innrapportert under evalueringsperioden, viser analyse av oppsamlet data at i halvparten av tilfellene ble tilfellet vurdert i henhold til dorzolamid av legen eller farmasøyten.

Følelsen av å ha fremmedlegeme i øyet er en bivirkning som ofte rapporteres for øyedråper. Følelsen av å ha fremmedlegeme i øyet kan ha flere opphav, som f.eks. korneale lidelser, allergisk reaksjon, øyeinflammasjon eller øyeirritasjon. Øyedråper med dorzolamid er kjent for å forårsake allergisk reaksjon, øyeinflammasjon og øyeirritasjon. Følelsen av fremmedlegeme i øyet kan være et symptom på allergisk reaksjon eller øyeirritasjon siden bivirkninger som irritasjon og rødhet ble assosiert med de fleste tilfeller som ble rapportert om dorzolamid, og er derfor indirekte forbundet med bruk av dorzolamid.

Derfor, i sammenheng med data som ble presentert i evaluert(e) PSUR(er), bestemte PRAC at endringer i preparatinformasjonen for legemidler som inneholder dorzolamid var nødvendige.

CMDH er enig i de vitenskapelige konklusjonene fra PRAC.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på vitenskapelige konklusjoner om dorzolamid, mener CMDH at nytte/risikoforholdet for legemidler som inneholder dorzolamid er uforandret, underlagt foreslåtte endringer til produktopplysningene.

CMDH kommer fram til innstillingen at godkjenning(r) for markedsføring av preparater i omfang av denne ene PSUR-vurderingen skal endres. I den utstrekningen som ytterligere legemidler som inneholder dorzolamid for tiden er godkjent i EU er underlagt framtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDH at slike godkjenninger til markedsføring endres henholdsvis.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst **understreket og i fet skrift**, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under SOC respiratorisk, torakale og mediastinale sykdommer med ukjent hyppighet:

- **Dyspné**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under SOC øyenlidelser, av ukjent hyppighet:

- **Følelse av å ha fremmedlegeme i øyet**

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

Ukjent (hyppigheten kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelig data):

- **Kortpustethet (åndenød)**
- **Følelse av å ha fremmedlegeme i øyet (rusk i øyet)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	November 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	22. desember 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	22. februar 2017