

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 20 mg dorzolamid (som dorzolamidhydroklorid) samt 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämne: 1 ml ögondroppslösning innehåller 0,075 mg/ml bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, lätt viskös, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Nasolakrimal ocklusion eller att ha slutna ögonlock under 2 minuter, reducerar det systemiska upptaget. Detta kan resultera i en minskning av de systemiska biverkningarna och en ökning av den lokala effekten.

Om användning sker tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Patienterna bör instrueras att tvätta händerna innan användning och att se till att flaskans spets inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden.

För att försäkra att rätt dos erhålls ska droppspetsen på flaskan inte förstöras.

Patienterna 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.

Patienterna bör informeras om hur de ska använda Costad-flaskan.

Bruksanvisning

1. Förseglingsremsan på framsidan av flaskan ska vara obruten innan den används för första gången. En springa mellan flaskan och hatten är normalt för en öppnad flaska.
2. Hatten på flaskan ska tas av.
3. Patientens huvud ska lutas bakåt och det undre ögonlocket ska dras ner så att en ficka bildas mellan ögonlock och öga.
4. Flaskan ska vändas upp och ner och klämmas på tills en droppe har droppats in i ögat.
ÖGAT ELLER ÖGONLOCKET FÅR INTE VIDRÖRAS MED SPETSEN PÅ FLASKAN.
5. Om behandling ordineras även för det andra ögat, upprepas steg 3 och 4.
6. Hatten skruvas på så att den sitter fast på flaskan direkt efter användning.

Användning hos barn

Effekt hos barn har inte fastställts.

Säkerhet hos barn yngre än 2 år har inte fastställts. (För information beträffande säkerhet hos barn ≥ 2 till < 6 års ålder, se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Costad är kontraindicerat hos patienter med:

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne.
- Reaktiv luftvägssjukdom inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinusknuta syndromet, sinoatriellt block, atrioventrikulärt block (grad II eller III). Symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- Gravyt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hyperkloremisk acidosis

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

4.4 Varningar och försiktighet

I likhet med andra topikalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas systemiskt.

Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol kan samma kardiovaskulära och pulmonella biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda.

Incidensen för systemiska biverkningar vid administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administration. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Hjärtat:

Innan behandling med betablockerare till patienter med hjärt-kärlsjukdomar (som kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni påbörjas bör en noggrann bedömning göras och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör följas noggrant avseende tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Betablockerare bör endast användas med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block grad I med anledning av dess negativa effekt på överledningstiden.

Kardiella reaktioner inklusive i sällsynta fall dödsfall associerade med hjärtsvikt har rapporterats vid behandling med timololmaleat.

Blodkärl:

Patienter med allvarliga cirkulatoriska störningar/sjukdomar (t.ex. allvarlig form av Raynauds sjukdom eller Raynauds fenomen) bör behandlas med försiktighet.

Andningsvägar:

Luftvägsreaktioner, inkluderande dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av ögondroppar innehållande betablockerare.

Costad bör administreras med försiktighet till patienter med mild eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Nedsatt leverfunktion

Behandling med dorzolamid/timolol ögondroppar har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra topikalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas systemiskt. Substansen dorzolamid är en sulfonamid. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid topikal behandling. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör preparatet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydrokloridinnehållande ögondroppar, har setts med dorzolamid/timolol ögondroppar. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av Costad övervägas.

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare 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 vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Samtidig behandling med följande läkemedel rekommenderas inte:

- dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare
- topikala betareceptorblockerande medel

Utsättande av behandling

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

Ytterligare effekter av betareceptorblockad

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med labil diabetes eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betareceptorblockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism. Abrupt utsättande av betareceptorblockerare kan påskynda en försämring av symtomen.

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

Andra betareceptorblockerare

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som står på ett oralt betablockerande medel.

Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter.

Användning av två topikala betaadrenerg blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5)

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-bas-rubbningar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med dorzolamid/timolol ögondroppar har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall.

Eftersom Costad innehåller en topikal karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med Costad.

Övrigt

Omhändertagande av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. dorzolamid/timolol ögondroppar har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Korneal sjukdom

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.

Ögondroppar innehållande betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Koroideaavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroideaavlossning rapporterats i samband med behandling med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol, acetazolamid).

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

Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av β -agonister t.ex. adrenalin kan blockeras av ögondroppar som innehåller betablockerare. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med timolol.

Användning av kontaktlinser

Costad innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid, som kan orsaka ögonirritation. Bensalkoniumklorid är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Före indroppning, bör linserna tas ut och kan sedan återinsättas efter 15 minuter.

Barn

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med dorzolamid/timolol ögondroppar.

I kliniska studier användes dorzolamid/timolol ögondroppar samtidigt med systemisk behandling med följande medel utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAIDs inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotension och/eller påtaglig bradykardi när ögondroppar innehållande betablockerare ges tillsammans med orala kalciumblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmimedel (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, narkotiska medel samt MAO-hämmare.

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

Substansen dorzolamid i Costad är en karbanhydrashämmare som trots topikal användning även absorberas systemiskt. Dorzolamidhydrokloridinnehållande ögondroppar har inte satts i i samband med syra-basrubbingar i kliniska studier. Däremot har syra-basrubbingar rapporterats med perorala

karbanhydrashämmare och har i några fall resulterat i läkemedelsinteraktioner (t ex toxicitet i samband med salicylatbehandling i höga doser). Potentialen för sådan läkemedelsinteraktion bör därför beaktas hos patienter som behandlas med Costad.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen när ögondroppar innehållande timolol givits tillsammans med adrenalin (epinefrin).

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

Användning under graviditet

Costad 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

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med timolol saknas. Timolol skall inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt.

Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör noga övervakas under dess första dagar i livet om Costad ges under graviditeten och fram till förlossningen.

Användning under amning

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

Timolol utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjölk så låg att inga kliniska symtom på betablockad kan uppkomma hos barnet. För att minska systemiskt upptag, se avsnitt 4.2.

Costad skall inte användas under 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 kliniska studier har inga biverkningar specifika för Costad observerats. Biverkningarna har varit begränsade till de biverkningar som tidigare rapporterats med dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat. De vanliga biverkningarna har i allmänhet varit milda och har inte lett till avbruten behandling.

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

Följande biverkningar har rapporterats med dorzolamid/timolol ögondroppar 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: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och Sällsynta: ($\geq 1/10\,000$, $< 1/10\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Centrala och perifera nervsystemet samt psykiska störningar

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanlig: huvudvärk*

Sällsynta: yrsel*, parestesier*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Vanlig: huvudvärk*

Mindre vanliga: yrsel*, depression*

Sällsynta: sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust, parestesier*, förvärrade tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*

Ögon:

Dorzolamid/timolol ögondroppar:

Mycket vanlig: brännande och stickande känsla

Vanliga: konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: ögonlocksinflammation*, ögonlocksirritation*

Mindre vanlig: iridocyklit*

Sällsynta: irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopati (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, koroidalavlossning efter filtrationskirurgi.*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Vanliga: tecken och symtom på okulär irritation inkluderande blefarit*, keratit*, minskad korneal känslighet och torra ögon*

Mindre vanliga: synstörningar inkluderande refraktionsförändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*

Sällsynta: ptosis, diplopi, koroidalavlossning (efter filtrationskirurgi)*

Öron och balansorgan:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynt: tinnitus*

Hjärtat och blodkärl:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanlig: bradykardi*, syncope*

Sällsynta: hypotoni*, bröstsmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytmier*, hjärtinsufficiens*, hjärtblock*, hjärtstillestånd*, cerebral ischemi, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Dorzolamid/timolol ögondroppar:

Vanlig: sinuit

Sällsynta: andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Sällsynt: epistaxis*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanlig: dyspné*

Sällsynta: bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom)*, hosta*

Magtarmkanalen:

Dorzolamid/timolol ögondroppar:

Mycket vanlig: smakförändringar

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanlig: illamående*

Sällsynta: halsirritation, muntorrhet*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: illamående*, dyspepsi*

Sällsynta: diarré, muntorrhet*

Hud och subkutan vävnad:

Dorzolamid/timolol ögondroppar:

Sällsynt: kontaktdermatit

Dorzolamidhydroklorid, ögondroppar, lösning:

Sällsynt: hudutslag*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: alopeci*, psoriasisutslag eller förvärrande av psoriasis*

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynt: systemisk lupus erytematosus

Njurar och urinvägar:

Dorzolamid/timolol ögondroppar:

Mindre vanlig: urolitiasis

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynt: Peyronies sjukdom*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:Dorzolamid/timolol ögondroppar:

Sällsynta: tecken och symtom på systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, pruritus, hudutslag, anafylaktisk reaktion, i sällsynta fall bronkospasm

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanlig: asteni/trötthet*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanlig: asteni/trötthet*

* Dessa biverkningar har även observerats med dorzolamid/timolol ögondroppar efter godkännandet.

Laboratorievärden:

Dorzolamid/timolol ögondroppar var inte förenat med kliniskt betydelsefulla elektrolytrubbningar i kliniska studier.

Liksom för andra ögondroppar absorberas timolol till systemcirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som liknar de som kan ses för systemiska betablockerare. Incidensen för systembiverkningar efter administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administrering. De uppräknade biverkningarna inkluderar reaktioner som observerats inom klassen oftalmologiska betablockerare.

Ytterligare biverkningar har observerats med betablockerare för oftalmologiskt bruk och kan uppträda med dorzolamid/timolol (frekvens okänd):

Metabolism och nutrition:

Okänd frekvens: Hypoglykemi.

Hjärtat:

Okänd frekvens: Hjärtsvikt.

Magtarmkanalen:

Okänd frekvens: Buksmärtor, kräkningar.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Okänd frekvens: Myalgi.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Okänd frekvens: Sexuell dysfunktion.

4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamid/timolol ögondroppar.

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.

Det finns endast begränsad information 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.

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Elektrolytnivåerna i serum (speciellt kalium) och pH nivåerna i blodet bör kontrolleras. Studier har visat att timolol inte är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, beta-receptorblockerande medel, timolol, kombinationer, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Dorzolamid/timolol ögondroppar 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 dorzolamid/timolol ögondroppar 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.

Dorzolamid/timolol ögondroppar minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

Farmakodynamiska effekter

Kliniska effekter

Vuxna

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar 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. Detta 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 studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar två gånger dagligen större än den för monoterapi med antingen 2% dorzolamid tre gånger dagligen eller 0,5% timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

Barn

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 ≥ 2 år och < 6 år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med dorzolamid/timolol ögondroppar i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med dorzolamid/timolol ögondroppar givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt p.g.a. 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 topikal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter topikal 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 modersubstansen bildar en, N- desetylm metabolit, som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva modersubstansen men också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där det 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 användning topikalt 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; 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 topikal 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 i 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 dorzolamid/timolol ögondroppar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

Hydroxietylcellulosa

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524) för justering av pH

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnande: 28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig ögondroppsfaska (mediumdensitet-polyeten) med en förseglad droppspets av LDPE och ett skruvlock av HDPE. En förseglingsremsa garanterar obruten förpackning. Ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 6 flaskor à 5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42750

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-12-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2013-06-03