

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml ögondroppar, lösning, innehåller 20 mg dorzolamid (som hydroklorid) och 5 mg timolol (som maleat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml ögondroppar, lösning, innehåller 0,075 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

En klar, något viskös, färglös vattenbaserad lösning.

Ögondropparna har ett pH mellan 5,4 och 5,8 samt osmolalitet på 242–323 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dorlatim 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 administreringssätt

Dosering

Doseras som en droppe Dorlatim i (konjunktivalsäcken) det angripna ögat två gånger dagligen.

Om ytterligare ett lokalt ögonläkemedel används ska Dorlatim och det andra läkemedlet ges med minst tio minuters mellanrum.

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

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.

Patienter bör informeras om hur de ska använda flaskorna.

Administreringssätt

1. Tvätta händerna.
2. Öppna flaskan. Var särskilt försiktig så att inte flaskspetsen vidrör ögat, huden runt ögat eller fingrarna.

3. Luta huvudet bakåt och håll flaskan upp och ner ovanför ögat.
4. Dra ner det undre ögonlocket och titta uppåt. Håll flaskan på de platta sidorna och tryck lätt på den så att en droppe faller i mellanrummet mellan det undre ögonlocket och ögat.
5. Slut ögat och tryck med ett finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. 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.
6. Om din läkare ordinerat behandling av ditt andra öga, upprepa steg 3 till 5.
7. Sätt på korken och stäng flaskan ordentligt.

Pediatrisk population

Effekt hos barn har inte fastställts.

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

4.3 Kontraindikationer

Dorlatim är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- reaktiv luftvägssjukdom, bland annat astma, sjukdomshistorik med astma eller svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sjuk sinusknuta, sinoatrialt block, andra eller tredje gradens atrioventrikulärt block som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) eller hyperkloremisk acidosis.

Ovannämnda kontraindikationer är baserade på komponenterna och är inte unika för kombinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

Liksom andra lokalt applicerade ögonläkemedel tas timolol upp systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten timolol kan samma typ av kardiovaskulära, lung- och andra biverkningar som ses med systemiska betaadrenerga blockerare förekomma. Incidensen av systemiska läkemedelsbiverkningar efter lokal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni ska behandling med betareceptorblockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel övervägas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar ska övervakas för tecken på försämring av dessa sjukdomar och för biverkningar.

På grund av den negativa effekten på överledningstiden ska betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt block av första graden.

Blodkärl

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbningsar (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) ska behandlas med försiktighet.

Sjukdomar i andningsvägarna

Reaktioner i andningsvägarna, inklusive död på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa ögonläkemedel med betablockerare. Dorlatim ska användas

med försiktighet hos patienter med lindrig/medelsvår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan uppväger den potentiella risken.

Nedsatt leverfunktion

Detta läkemedel har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion och ska därför användas med försiktighet till sådana patienter.

Immunologi och överkänslighet

Liksom andra lokalt applicerade ögonläkemedel kan detta läkemedel tas upp systemiskt. Den aktiva substansen dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Vid användning i ögonen kan därför samma typer av biverkningar som vid systemisk administrering av sulfonamider förekomma, inklusive svåra reaktioner, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Användningen av detta läkemedel ska avbrytas vid tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydrokloridinnehållande ögondroppar, har setts med detta läkemedel. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av detta läkemedel övervägas.

Under behandling med betablockerare kan patienter, som har en historik med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener, reagera kraftigare på upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på den vanliga dos adrenalin som används för behandling av anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Effekten på det intraokulära trycket och de kända effekterna av systemiska betablockerare kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betablockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter ska övervakas noga. Användning av två lokalt verkande betaadrenerga blockerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Utsättning av behandlingen

Liksom med systemiska betablockerare, ska okulär behandling med timolol, sättas ut gradvis hos patienter med kranskärslssjukdom.

Ytterligare effekter av betablockad

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare ska administreras med försiktighet till patienter som får spontana hypoglykemiepisoder eller har instabil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betablockerare kan även maskera tecknen på hypertyreos. Plötslig utsättning av behandling med betablockerare kan utlösa en försämring av symtomen.

Hornhinnesjukdom

Oftalmiska betablockerare kan orsaka torra ögon. Patienter med hornhinnesjukdom ska behandlas med försiktighet.

Anestesi i samband med operation

Ögonläkemedel med betablockerare kan blockera systemiska betaagonisteffekter, t.ex. av adrenalin. Anestesiologen ska informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betablockerare kan förvärra symtomen på myastenia gravis.

Ytterligare effekter av hämning av karbanhydras

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har förknippats med urolitiasis till följd av syra-basstörningar, i synnerhet hos patienter med tidigare historik av njursten. Inga syra-basstörningar har observerats med den fasta kombinationen dorzolamid och timolol, men sällsynta fall av urolitiasis har rapporterats. Eftersom Dorlatim innehåller en lokalt verkande karbanhydrashämmare som tas upp systemiskt kan patienter med en historik med njursten löpa risk för urolitiasis medan de använder Dorlatim.

Övrigt

Vård av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Den fasta kombinationen dorzolamid och timolol har inte studerats på patienter med akut trångvinkelglaukom.

Hornhinneödem och irreversibel hornhinnedekompensation har rapporterats hos patienter med befintliga kroniska hornhinnedefekter och/eller historik med intraokulära kirurgiska ingrepp under användning av dorzolamid. Patienter med lågt antal endotelceller löper ökad risk att utveckla hornhinneödem. Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid ordination av Dorlatim till dessa patientgrupper. Koroidalavlossning har rapporterats vid administrering av vattenbaserade trycksänkande behandlingar (t.ex. timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Liksom vid användning av andra läkemedel mot glaukom har minskat behandlingssvar på ögondroppar med timololmaleat rapporterats hos vissa patienter efter långvarig behandling. I kliniska studier där 164 patienter följdes i minst tre år observerades dock ingen signifikant skillnad av medelvärde för intraokulärt tryck efter initial stabilisering.

Pediatrisk population

Se avsnitt 5.1.

Dorlatim innehåller bensalkoniumklorid

Detta läkemedel innehåller 0,075 mg bensalkoniumklorid i varje ml ögondroppar, lösning, motsvarande 0,375 mg/5 ml. Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Patienterna ska ta ut kontaktlinser före användning av detta läkemedel och sedan vänta i minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen. Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation och symtom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga särskilda interaktionsstudier har gjorts med den fasta kombinationen dorzolamid och timolol.

I kliniska studier har den fasta kombinationen dorzolamid och timolol använts samtidigt med följande systemiska läkemedel utan tecken på negativa interaktioner: ACE-hämmare, kalciumkanalblockerare, diuretika, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive acetylsalicylsyra, och hormoner (t.ex. östrogen, insulin och tyroxin).

Det finns potential för additiva effekter som leder till hypotoni och/eller uttalad bradykardi när ögonläkemedel med betablockerare ges samtidigt med perorala kalciumkanalblockerare, katekolaminsänkande läkemedel eller betaadrenerga blockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska medel och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. sänkt hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinerad behandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Pupilldilatation på grund av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats i vissa fall, men Dorlatim enbart har liten eller ingen effekt på pupillstorleken.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesläkemedel.

Perorala betaadrenerga blockerare kan förvärra reboundhypertonin som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dorlatim ska inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Tillräckliga kliniska data från exponering hos gravida kvinnor saknas. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogen effekt vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

Timolol

Det finns inte tillräckligt med data för användning av timolol till gravida kvinnor. Timolol ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte visat missbildningar men visar risk för hämmad intrauterin tillväxt vid peroral administrering av betablockerare. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andningssvikt och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Vid administrering av Dorlatim fram till förlossningen ska det nyfödda barnet övervakas noga under de första levnadsdagarna.

Amning

Det är okänt om dorzolamid utsöndras i bröstmjolk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman.

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Det är dock inte troligt att det vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar finns tillräckliga mängder i bröstmjolk för att ge kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Om behandling med Dorlatim är nödvändig rekommenderas inte amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Möjliga biverkningar, t.ex. dimsyn, kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och/eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har de observerade biverkningarna av den fasta kombinationen överensstämt med de som tidigare rapporterats med dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

Under kliniska studier behandlades 1035 patienter med den fasta kombinationen dorzolamid och timolol. Ungefär 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen med den fasta kombination dorzolamid och timolol på grund av lokala biverkningar i ögonen, ungefär 1,2 % av alla patienter avbröt behandlingen på grund av lokala biverkningar som tydde på allergi eller överkänslighet (t.ex. ögonlocksinflammation och konjunktivit).

Liksom andra lokalt applicerade ögonläkemedel tas timolol upp i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande biverkningar som de som observeras med systemiska betablockerare. Incidensen av systemiska läkemedelsbiverkningar efter lokal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med den fasta kombinationen dorzolamid och timolol eller en av komponenterna, antingen under kliniska studier eller efter godkännandet för försäljning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem-klass (MedDRA)	Läkemedels-form	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Immun-systemet	<u>Dorzolamid-hydroklorid/</u> <u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				tecken och symtom på systemiska allergiska reaktioner, inklusive angioödem, urtikaria, klåda, utslag och anafylaktisk reaktion	
	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				tecken och symtom på allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokala och generaliserade utslag och anafylaktisk reaktion	klåda
Metabolism och nutrition	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>					hypoglykemi
Psykiska störningar	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			depression*	insomni*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucinationer [§]
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Dorzolamid-hydroklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		huvudvärk*		yrsel*, parestesi*	
	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		huvudvärk*	yrsel*, synkope*	parestesi*, ökade tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär	

Organsystem-klass (MedDRA)	Läkemedels-form	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
					händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	<u>Dorzolamid-hydroklorid/timololmaleat ögondroppar, lösning</u>	brännande och stickande känsla	konjunktival infektion, dimsyn, korneal erosion, klåda i ögonen, ökat tårflöde			
	<u>Dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning</u>		ögonlocks-inflammation*, ögonlocks-irritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (som går tillbaka när behandlingen sätts ut), hornhinneödem*, ögonhypotoni*, koroidalavlossning (efter filtrationskirurgi)*	främmandekroppskänsla i ögat, fotofobi#
	<u>Timololmaleat ögondroppar, lösning</u>		tecken och symtom på ögonirritation inklusive blefarit*, keratit*, minskad känsel i hornhinnan och torra ögon*	synstörningar inklusive brytningsförändringar (i vissa fall på grund av utsättning av miotikum)*	ptos, diplopi, koroidalavlossning efter filtrationskirurgi* (se 4.4 Varningar och försiktighet)	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion
Öron- och balansorgan	<u>Timololmaleat ögondroppar, lösning</u>				tinnitus*	
Hjärtat	<u>Timololmaleat ögondroppar, lösning</u>			bradykardi*	bröstsmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytm*, kongestiv hjärtsvikt*, hjärtstopp*, hjärtblock	atrioventrikulärt block, hjärtsvikt
	<u>Dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning</u>					Hjärtklappning, Takykardi

Organsystem-klass (MedDRA)	Läkemedels-form	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Blodkärl	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>					Hypertoni
Andningsvägar , bröstkorg och mediastinum	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid/</u> <u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		sinuit		andnöd, andningssvikt, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				epistaxis*	dyspné
	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			dyspné	bronkospasm (främst hos patienter med befintlig bronkospastisk sjukdom)*, andningssvikt, hosta*	
Magtarm- kanalen	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid/</u> <u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>	dysgeusi				
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	dysgeusi, magsmärtor, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid/</u> <u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				kontaktdermatit, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	

Organsystem- klass (MedDRA)	Läkemedels- form	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
	<u>Dorzolamidhyd</u> <u>roklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				hudutslag*	
	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				alopeci*, psoriasisliknande utslag eller förvärrad psoriasis*	hudutslag
Muskuloskelet ala systemet och bindväv	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				systemisk lupus erythematosus	muskelsmärtor
Njurar och urinvägar	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid/</u> <u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			urolitiasis		
Reproduktions organ och bröstkörtel	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		asteni/trötthet*			
	<u>Timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			asteni/trötthet*		

*Dessa biverkningar har även observerats med den fasta kombinationen dorzolamid och timolol efter godkännandet för försäljning.

**Ytterligare biverkningar har observerats med oftalmiska betablockerare och kan potentiellt förekomma med den fasta kombinationen dorzolamid och timolol.

§Biverkningar som observerats med timolol.

Biverkningar som observerats med dorzolamid.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga data tillgängliga om överdosering hos människa genom oavsiktlig eller avsiktlig förtäring av den fasta kombinationen dorzolamid och timolol.

Symtom

Det har förekommit rapporter om att oavsiktlig överdosering av ögondroppar med timololmaleat har gett systemiska effekter liknande dem som observeras med systemiska betaadrenerg blockerare, t.ex. yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd. De vanligaste tecken och symtom som kan förväntas vid överdosering av dorzolamid är elektrolyttrubbningar, utveckling av acidos och möjligen effekter på centrala nervsystemet.

Det finns endast begränsad information om överdosering hos människa genom oavsiktlig eller avsiktlig förtäring av dorzolamidhydroklorid. Vid oralt intag har dåsighet rapporterats. Vid lokal applicering har följande rapporterats: illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Serumelektrolytnivåerna (särskilt av kalium) och pH i blodet ska övervakas. Studier har visat att timolol inte är lätt att dialysera.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, beta-receptorblockerande medel, timolol, kombinationer.

ATC-kod: S01E D51

Verkningsmekanism

Dorlatim består av två komponenter: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Var och en av dessa sänker förhöjt intraokulärt tryck genom att minska kammarvattensekretionen, men gör det via olika verkningsmekanismer.

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

Efter topikal administrering i ögat sänker Dorlatim ett förhöjt IOP, oavsett om det har samband med glaukom eller inte. Förhöjt IOP är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall. Dorlatim sänker IOP utan att framkalla de vanliga biverkningarna av miotika såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

Farmakodynamiska effekter

Kliniska effekter

Kliniska studier som pågått i upp till 15 månader har utförts för att jämföra den IOP-sänkande effekten av den fasta kombinationen dorzolamid och timolol två gånger dagligen (given morgon och kväll) med individuell och samtidig administrering av 0,5 % timolol och 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertoni 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 topikala betablockerare 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 den fasta kombinationen dorzolamid och timolol två gånger dagligen var likvärdig med samtidig behandling med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av den fasta kombinationen dorzolamid och timolol två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

Pediatrisk population

En tre månader lång, kontrollerad studie har utförts med huvudsyftet att dokumentera säkerhet vid behandling av barn yngre än 6 år med ögondroppar med 2 % dorzolamidhydroklorid. I en öppen fas av denna studie fick 30 patienter yngre än sex år och äldre än två år, för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, behandling med den fasta kombinationen dorzolamid. Effekten hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med den fasta kombinationen dorzolamid och timolol givet två gånger per dag i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 patienter avbröt på grund av operation, ändrad medicinerings 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 ger därmed mindre systemisk påverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av IOP utan störningar i syrabasbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter topikal administrering når dorzolamid cirkulationssystemet. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter topikal administrering i ögat mättes koncentrationerna av aktiv substans och metaboliter i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna. Under kronisk användning ackumuleras dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasmakoncentrationer av fri aktiv substans bibehålls. Den aktiva modersubstansen bildar en N-desetylm metabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva modersubstansen men som också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Även metaboliten ackumuleras i de röda blodkropparna där den huvudsakligen binder till karbanhydras I. Dorzolamid binder i måttlig grad till plasmaproteiner (cirka 33 %). Dorzolamid utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen; metaboliten utsöndras också via urinen. Efter avslutad behandling elimineras dorzolamid icke-linjärt från de röda blodkropparna med en snabb, initial minskning av läkemedelskoncentrationen som följs av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka 4 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 ingen fri aktiv substans eller metabolit i plasma; karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna var mindre än vad som förväntas vara nödvändigt för en farmakologisk effekt på njurfunktion eller andning. Liknande farmakokinetiska resultat observerades efter kronisk topikal 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; inga kliniskt signifikanta systemiska biverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av timolol hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter topikal administrering två gånger dagligen av ögondroppar med 0,5 % timololmaleat. 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 någon teratogen effekt.

Dessutom har inga biverkningar relaterade till ögonen 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 föreligga vid administrering av terapeutiska doser av Dorlatim.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)

Natriumcitrat (för pH-justering)

Hydroxietylcellulosa

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Bensalkoniumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet när flaskan har öppnats: 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dorlatim är förpackat i en vit, ogenomskinlig MDPE-flaska, utrustad med en försluten droppinsats av LDPE och ett skruvlock av HDPE med plombering.

Förpackningsstorlekar:

Flaskor om 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 3 x 5 ml, 4 x 5 ml eller 6 x 5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58264

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-09-13/2024-08-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-24