

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Dorzolamid/Timolol Actavis 20 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje milliliter innehåller 20 mg dorzolamid (som dorzolamidhydroklorid) och 5 mg timolol (som 6,83 mg timololmaleat).

Hjälpämne med känd effekt: Varje milliliter lösning med ögondroppar innehåller 0,075 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, något viskös, färglös vattenbaserad lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dorzolamid/Timolol Actavis är indicerat vid behandling av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller pseudoexfoliativt glaukom när monoterapi med topikal betablockerare inte är tillräcklig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en droppe Dorzolamid/Timolol Actavis (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Om andra ögondroppar används samtidigt, bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Administreringssätt

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

För korrekt dosering får hålet i flaskspetsen inte göras större.

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.

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.

Patienterna bör informeras om korrekt hantering av ögondroppsfaskarna.

Användaranvisningar:

1. Innan läkemedlet används för första gången, se till att förseglingen är obruten. Ett mellanrum mellan flaskan och locket på en öppen flaskan är normalt.
2. Locket ska tas av för att öppna flaskan.
3. Patienten ska luta huvudet bakåt och dra ner det undre ögonlocket så att en ficka bildas mellan ögonlock och öga.
4. Flaskan ska vändas upp och ner och därefter trycker man lätt på sidorna av flaskan tills en droppe har droppats in i ögat. ÖGAT ELLER ÖGONLOCKET FÅR INTE KOMMA I KONTAKT MED SPETSEN PÅ FLASKAN.
5. Patienten bör blunda eller trycka med ett finger i den inre ögonvrån i 2 minuter för att minska systemisk absorption.
6. Upprepa vid behov steg 3 - 5 för det andra ögat.
7. Omedelbart efter användning ska locket sättas på och flaskan förslutas.

Pediatrisk population

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

Dorzolamid/Timolol är kontraindicerat hos patienter med:

- reaktiv luftvägssjukdom inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår, kronisk, obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sjuk sinusknuta, sino-atrialt block, atrioventrikulärt block av grad II eller III som inte kontrolleras med en pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller hyperkloremisk acidosis
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

Liksom för andra ögondroppar absorberas dorzolamid/timolol systemiskt. Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som observeras med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen för systemiska biverkningar vid administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administrering. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

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 beaktas. 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, på grund av dessa substansers negativa effekt på överledningstiden.

Kärlsjukdomar

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

Sjukdomar i andningsvägarna

Hos patienter med astma har respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm, rapporterats vid behandling med vissa oftalmiska betareceptorblockerare.

Dorzolamid/timolol bör administreras med försiktighet till patienter med lindrig eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Nedsatt leverfunktion

Behandling med detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet i denna patientgrupp.

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra topikalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Samma typ av biverkningar som observeras vid systemisk administrering med sulfonamider kan därför uppträda vid topikal administrering, inklusive svåra reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder ska preparatet sättas ut.

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

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter som tidigare uppvisat atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener, vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på den vanliga dosen av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan får ett systemiskt betablockerande medel. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Utsättande av behandling

Om utsättning av ögonpreparat med timolol är nödvändig hos patienter med kranskärlsjukdom, bör behandlingen, liksom med systemiska betablockerare, utsättas gradvis.

Ytterligare effekter av betablockad

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.

Behandling med betablockerare kan maskera tecken på hypertyreos. Abrupt utsättning av betablockerare kan utlösa en försämring av symtomen.

Sjukdomar i hornhinnan

Ögondroppar som innehåller betablockerare kan orsaka torra ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Anestesi vid kirurgi

Betareceptorblockerande ögonprodukter kan blockera systemiska betaagonistiska effekter, t. ex. av adrenalin. Narkosläkaren bör informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betablockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-bas-rubbningar, speciellt hos patienter som tidigare har haft njursten. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med detta läkemedel har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom detta läkemedel innehåller en topikal karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

Övrigt

Behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes med intraokulär kirurgi i samband med användning av dorzolamid. Det finns en ökad risk för att utveckla kornealödem hos patienter med lågt antal endotelceller. Försiktighetsåtgärder bör användas vid förskrivning av dorzolamid/timolol till denna grupp av patienter.

Koroideaavlossning har rapporterats vid behandling med kammarvattenproduktionshämmande medel (t.ex. timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Liksom vid användning av andra glaukomläkemedel, har minskat svar på behandling med timololmaleat-ögondroppar rapporterats hos några patienter vid långtidsbehandling. I kliniska studier där 164 patienter följts i minst 3 år sågs emellertid ingen signifikant skillnad i genomsnittligt IOP efter initial stabilisering.

Bensalkoniumklorid

Dorzolamid/Timolol Actavis innehåller 0,075 mg/ml bensalkoniumklorid som konserveringsmedel. Bensalkoniumklorid kan absorberas av mjuka kontaktlinser och kan missfärga dessa. Linserna ska tas ur före indroppning och kan sedan återinsättas efter minst 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, symptom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta. Detta läkemedel bör användas med försiktighet till patienter med torra ögon och till patienter vars hornhinna kan komma till skada. Vid långtidsbehandling bör patienter följas upp.

Pediatrisk population

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med dorzolamid/timolol.

I kliniska studier användes detta läkemedel samtidigt med följande systemiska läkemedel utan tecken på skadlig interaktion: ACE-hämmare, kalciumkanalblockerare, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra, samt hormoner (t.ex. östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter som resulterar i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar innehållande betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumkanalblockerare, katekolaminuttömmande läkemedel eller betaadrenerga blockerande medel, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska preparat och monoaminoxidas-hämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med hämmare av CYP2D6 (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om dorzolamid/timolol ensamt har liten eller ingen effekt på pupillstorleken, har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar innehållande betablockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesläkemedel.

Perorala betaadrenerga blockerande preparat kan förstärka den rebound-reaktion av hypertoni som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dorzolamid/timolol bör inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data tillgängliga vad gäller exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogena effekter vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

Timolol

Det finns inga adekvata data för användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

I epidemiologiska studier har peroralt administrerade betablockerare inte visats ge några medfödda missbildningar, men har visats medföra risk för intrauterin tillväxthämning. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andningssvårigheter och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn då betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om detta läkemedel ges fram till förlossning, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant de första dagarna efter födseln.

Amning

Dorzolamid

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

Timolol

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det emellertid inte troligt att tillräckliga mängder skulle överföras till bröstmjolk för att ge kliniska symtom på betablockad hos spädbarnet. För att minska systemisk absorption, se 4.2.

Om behandling med dorzolamid/timolol är nödvändig rekommenderas inte 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 för dorzolamid/timolol har de observerade biverkningarna överensstämt med de som tidigare rapporterats med dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

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

Liksom andra ögondroppar absorberas timolol till den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka biverkningar som liknar de som kan ses för systemiska betablockerande medel. Incidensen för systemiska biverkningar efter administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats för ögondroppar innehållande dorzolamid/timolol eller en av substanserna antingen i kliniska studier eller efter godkännande:

[Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$ och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)].

Immunsystemet:

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Sällsynta: tecken och symtom på allergiska systemeffekter inklusive angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaxi

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: tecken och symtom på allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokala och generaliserade utslag, anafylaxi

Ingen känd frekvens: klåda**

Metabolism och nutrition:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Ingen känd frekvens: hypoglykemi**

Psykiska störningar:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: depression*

Sällsynta: sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust

Ingen känd frekvens: hallucination**

Centrala och perifera nervsystemet:

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: huvudvärk*

Sällsynta: yrsel*, parestesi*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Vanliga: huvudvärk*

Mindre vanliga: yrsel*, synkope

Sällsynta: parestesier*, ökade tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi

Ögon:

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Mycket vanliga: brännande och stickande känsla

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

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: ögonlocksinflammation*, ögonlocksirritation*

Mindre vanliga: iridocyklit*

Sällsynta: irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (som försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)*

Ingen känd frekvens: främmandekroppskänsla i ögat**

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Vanliga: tecken och symtom på ögonirritation (t.ex. brännande och stickande känsla, klåda, ökat tårflöde, rodnad) inklusive blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*

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

Sällsynta: ptos, diplopi, avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)* (se avsnitt 4.4)*

Ingen känd frekvens: klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion**

Öron och balansorgan:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: tinnitus*

Hjärtat

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: bradykardi*

Sällsynta: bröstsmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytmier*, hjärtinsufficiens*, hjärtblock*, hjärtstillestånd*

Ingen känd frekvens: atrioventrikulärt block och hjärtsvikt**

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Ingen känd frekvens: hjärtklappning**, takykardi

Blodkärl

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Ingen känd frekvens: hypertoni

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: synkope*

Sällsynta: hypotoni*, cerebral ischemi, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Vanliga: sinuit

Sällsynta: andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, bronkospasm

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Sällsynta: epistaxis*

Ingen känd frekvens: dyspné**

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: dyspné*

Sällsynta: bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*

Magtarmkanalen:

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Mycket vanliga: smakförändringar

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: illamående*

Sällsynta: halsirritation, muntorrhet*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: illamående*, dyspepsi*

Sällsynta: diarré, muntorrhet*

Ingen känd frekvens: smakförändringar, buksmärta och kräkningar**

Hud och subkutan vävnad:

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Sällsynta: kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys

Dorzolamidhydroklorid, ögondroppar, lösning:

Sällsynta: utslag*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*

Ingen känd frekvens: hudutslag**

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: systemisk lupus erythematosus

Ingen känd frekvens: myalgi**

Njurar och urinvägar:

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: urolitiasis

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: Peyronies sjukdom*, minskad libido

Ingen känd frekvens: sexuell dysfunktion**

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: asteni/trötthet*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: asteni/trötthet*

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

** Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betareceptorblockerare och kan potentiellt förekomma med dorzolamid/timolol

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Symtom

Rapporter finns om oavsiktlig överdos med timololmaleat ögondroppar som resulterat i systemiska effekter liknande dem som ses med systemiska betablockerare, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdoser med dorzolamid är elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd samt eventuellt effekter på centrala nervsystemet.

Det finns endast begränsad information tillgänglig beträffande överdos 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.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande. 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 komponenter: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Var och en av dessa komponenter sänker ett förhöjt IOP genom att minska kammarvattensekretionen, men gör det via olika verkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid är en potent hämmare av humant karbanhydras II. Hämning 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 ett icke-selektivt betaadrenerg blockerande medel. 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 IOP i jämförelse med substanserna givna var för sig.

Vid topikal administrering sänker detta läkemedel ett förhöjt IOP, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt IOP är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall.

Detta läkemedel minskar IOP 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 IOP-sänkande 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 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 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.

Pediatrisk population

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 givet två gånger per dygn i allmänhet väl. Nitton patienter fullföljde behandlingen och 11 patienter 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 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 mättes koncentrationerna av aktiv substans och metaboliter 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 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 också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där det huvudsakligen binder till karbanhydras I. Dorzolamid binder 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 av koncentrationen av aktiv substans, följt 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 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 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 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

Säkerhetsprofilen för lokal (i ögat) och systemisk administrering 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 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 dorzolamid/timolol ögondroppar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Hydroxietylcellulosa

Natriumcitrat (E331)
Natriumhydroxid (E524) (för justering av pH)
Bensalkoniumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Efter flaskans öppnande: 28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar beträffande temperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig ögondroppsfaska av polyeten av medeldensitet, utrustad med en försluten droppinsats av LDPE och ett skruvlock av HDPE med plombering i en pappkartong.

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42776

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-03-11
Datum för förnyat godkännande: 2015-11-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-26