

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

**Dorzolamid/Timolol Brown & Burk 20 mg/ml+ 5 mg/ml ögondroppar, lösning.**

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppar, lösning, innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid och timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

1 droppe (cirka 0,04 ml) innehåller 0,8 mg dorzolamid och 0,2 mg timolol.

#### Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös till nästan färglös, lätt viskös lösning, med ett pH mellan 4,80 och 6,80 och en osmolalitet på 242–323 mosmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Dorzolamid/Timolol Brown & Burk är indicerat vid behandling av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller pseudoexfoliativt glaukom när monoterapi med lokal betareceptor-blockerare inte är tillräcklig.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

Dosen är 1 droppe Dorzolamid/Timolol Brown & Burk (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Om ytterligare ett lokalt ögonläkemedel används ska Dorzolamid/Timolol Brown & Burk och det andra läkemedlet ges med minst tio minuters mellanrum.

Patienterna ska instrueras att tvätta händerna före användning och undvika att flaskans spets kommer i kontakt med ögat eller omgivande hud.

Patienterna ska också informeras om att ögonlösningar – om de hanteras på ett felaktigt sätt - kan kontamineras av vanliga bakterier som kan orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

Patienterna ska informeras om korrekt hantering av Dorzolamid/Timolol Brown & Burk.

### Administreringssätt

1. Förseglingen kring flaskans hals måste vara obruten när läkemedlet ska användas för första gången. Det är normalt att det finns ett utrymme mellan flaskan och skruvlocket på en öppen flask.
2. Ta av flaskans skruvlock.
3. Luta huvudet bakåt och dra försiktigt ner det undre ögonlocket så att en liten ficka bildas mellan ögonlocket och ögat.
4. Vänd flaskan upp-och-ned. Tryck sedan på den tills en enda droppe har droppats in i ögat.  
VIDRÖR INTE ÖGAT ELLER ÖGONLOCKET MED SPETSEN PÅ FLASKAN.
5. Vid behov ska steg 3 och 4 upprepas för andra ögat.
6. Sätt tillbaka skruvlocket på flaskan och skruva åt det direkt efter användningen.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller stänga ögonlocken under 2 minuter minskar den systemiska absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.

### Pediatrisk population

Effekt hos barn har inte fastställts.

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Dorzolamid/Timolol Brown & Burk är kontraindicerat för patienter med:

- reaktiv luftvägssjukdom, inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sick-sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- gravt nedsatt njurfunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) eller hyperkloremisk acidosis
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

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

### *Hjärtsjukdomar*

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

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

### *Kärlsjukdomar*

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

### *Sjukdomar i andningsvägarna*

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

Dorzolamid/Timolol Brown & Burk 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 hos patienter med nedsatt leverfunktion och ska därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

### Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra lokalt applicerade ögonläkemedel kan detta läkemedel tas upp systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid lokal behandling, inklusive svåra reaktioner som 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 dorzolamid hydrokloridinnehållande 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 inte svara på den vanliga dos adrenalin som används för behandling av anafylaktiska reaktioner.

### Samtidig behandling

Effekten på det intraokulära trycket och de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betablockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter ska övervakas noga. Samtidig användning av två lokalt administrerade 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 hjärt-kärlsjukdom.

### 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 betaagonistiska effekter, t.ex. av adrenalin. Anestesiologen ska informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betablockerare kan förvärra symtom 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 detta läkemedel, men sällsynta fall av urolitiasis har rapporterats. Eftersom Dorzolamid/Timolol Brown & Burk innehåller en lokalt verkande karbanhydrashämmare som tas upp systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen löpa ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

### 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 Dorzolamid/Timolol Brown & Burk 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 i genomsnittligt intraokulärt tryck efter initial stabilisering.

#### Bensalkoniumklorid

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, ögontorrhet och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Används med försiktighet till patienter med ögontorrhet och till patienter som löper risk att hornhinnan skadas. Patienterna ska monitoreras vid långvarig användning.

#### Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel innehåller bensalkoniumklorid som konserveringsmedel. Kontaktlinser bör tas ut före applicering av läkemedlet, och patienten bör vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen. Bensalkoniumklorid missfärgar mjuka kontaktlinser.

#### Pediatrisk population

Se avsnitt 5.1.

### **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 interaktioner: ACE-hämmare, kalciumkanalblockerare, diuretika, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t.ex. östrogen, insulin och tyroxin).

Det finns risk 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 Dorzolamid/Timolol Brown & Burk 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

Dorzolamid/Timolol Brown & Burk ska inte användas under graviditet.

#### Dorzolamid

Adekvata 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

Adekvata kliniska data från användning hos gravida kvinnor saknas. 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 detta läkemedel 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 Dorzolamid/Timolol Brown & Burk 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, t.ex. dimsyn, kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och/eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

I kliniska studier med kombinationen dorzolamid/timolol har de observerade biverkningarna överensstämt med de som tidigare rapporterats med dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

Under kliniska studier behandlades 1035 patienter med den fasta kombinationen dorzolamid/timolol ögondroppar. Ungefär 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen med den fasta kombination dorzolamid/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 biverkningar efter lokal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med den fasta kombinationen dorzolamid/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)]

| Organ-system<br>(MedDRA) | Läkemedel               | Mycket<br>vanliga | Vanliga | Mindre<br>vanliga | Sällsynta               | Ingen känd<br>frekvens** |
|--------------------------|-------------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------------|--------------------------|
| Immun-                   | Dorzolamid<br>/timolol, |                   |         |                   | tecken och<br>symtom på |                          |

|                                     |                                                                  |                                |                                                                  |                  |                                                                                                                                |               |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| systemet                            | ögondroppar, lösning                                             |                                |                                                                  |                  | systemiska allergiska reaktioner, inklusive angioödem, urtikaria, klåda, utslag och anafylaktisk reaktion                      |               |
|                                     | Timololmaleat ögondroppar, lösning                               |                                |                                                                  |                  | tecken och symtom på systemiska allergiska reaktioner, inklusive angioödem, urtikaria, klåda, utslag och anafylaktisk reaktion | klåda         |
| Metabolism och nutrition            | <u>Timololmaleat ögondroppar, lösning</u>                        |                                |                                                                  |                  |                                                                                                                                | hypoglykemi   |
| Psykiska störningar                 | <u>Timololmaleat ögondroppar, lösning</u>                        |                                |                                                                  | depression*      | insomni*, mardrömmar* minesförlust                                                                                             | hallucination |
| Centrala och perifera nerv-systemet | <u>Dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning</u>               |                                | huvudvärk*                                                       |                  | yrsel*, parestesi*                                                                                                             |               |
|                                     | <u>Timololmaleat ögondroppar, lösning</u>                        |                                | huvudvärk*                                                       | yrsel*, synkope* | parestesi*, ökade tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebro-vaskulär 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</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u> |  | ögonlocks-inflammation*,<br>ögonlocks-irritation*                                                                                      | iridocyklit*                                                                                                           | irritation med<br>rodnad*,<br>smärta*,<br>beläggningar<br>på<br>ögonlocken*,<br>övergående<br>myopi (som<br>går tillbaka när<br>behandlingen<br>sätts ut),<br>hornhinne-<br>ödem*,<br>ögon-<br>hypotoni*,<br>koroidal-<br>avlossning<br>(efter<br>filtrations-<br>kirurgi)* | känsla av<br>främmande<br>kropp i ögat,<br>fotofobi                  |
|                                 | <u>Timololmaleat</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u>          |  | tecken och<br>symtom på<br>ögonirritation<br>inklusive<br>blefarit*,<br>keratit*,<br>minskad känsel<br>i hornhinnan<br>och torra ögon* | synstörning<br>inklusive<br>brytnings-<br>förändringar<br>(i vissa fall<br>på grund av<br>utsättning av<br>miotikum )* | ptos, diplopi,<br>koroidal-<br>avlossning<br>efter<br>filtrations-<br>kirurgi* (se 4.4<br>Varningar och<br>försiktighet)                                                                                                                                                    | klåda,<br>ökat tårflöde,<br>rodnad,<br>dimsyn,<br>korneal<br>erosion |
| <b>Öron och<br/>balansorgan</b> | <u>Timololmaleat</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u>          |  |                                                                                                                                        |                                                                                                                        | tinnitus*                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                      |
| <b>Hjärtat</b>                  | <u>Timololmaleat</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u>          |  |                                                                                                                                        | bradykardi*                                                                                                            | bröstmärta*,<br>hjärt-<br>klappning*,<br>ödem*,<br>arytmi*,<br>hjärtsvikt*,<br>hjärtstopp*,<br>hjärtblock                                                                                                                                                                   | atrio-<br>ventrikulärt<br>block,<br>hjärtsvikt                       |
|                                 | <u>Dorzolamid-hydroklorid</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u> |  |                                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             | hjärt-<br>klappning,<br>takykardi                                    |



|                                                               |                                                                                   |          |             |                           |                                                                                                                      |                                        |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Vaskulära sjukdomar</b>                                    | <u>Timololmaleat</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u>                     |          |             |                           | hypotoni*,<br>claudicatio,<br>Raynauds<br>fenomen*,<br>kalla händer<br>och fötter*,                                  |                                        |
|                                                               | <u>Dorzolamidh</u><br><u>ydroklorid</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u>  |          |             |                           |                                                                                                                      | hypertoni                              |
| <b>Andnings-<br/>vägar,<br/>bröstkorg och<br/>mediastinum</b> | Dorzolamid<br>/timolol                                                            |          | sinuit      |                           | andnöd,<br>andningssvikt,<br>rinit,<br>i sällsynta fall<br>bronkospasm                                               |                                        |
|                                                               | <u>Dorzolamid-</u><br><u>hydroklorid</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u> |          |             |                           | epistaxis*                                                                                                           | dyspné                                 |
|                                                               | <u>Timololmaleat</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u>                     |          |             | dyspné                    | bronkospasm<br>(främst hos<br>patienter med<br>befintlig<br>bronkospastisk<br>sjukdom)*,<br>andningssvikt,<br>hosta* |                                        |
| <b>Magtarm-<br/>kanalen</b>                                   | Dorzolamid<br>/timolol                                                            | dysgeusi |             |                           |                                                                                                                      |                                        |
|                                                               | <u>Dorzolamid-</u><br><u>hydroklorid</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u> |          | illamående* |                           | halsirritation,<br>muntorrhet*                                                                                       |                                        |
|                                                               | <u>Timololmaleat</u><br><u>ögondroppar,</u><br><u>lösning</u>                     |          |             | illamående*,<br>dyspepsi* | diarré,<br>muntorrhet*                                                                                               | dysgeusi,<br>magsmärtor,<br>kräkningar |
| <b>Hud och<br/>subkutan<br/>vävnad</b>                        | Dorzolamid<br>/timolol                                                            |          |             |                           | kontakt-<br>dermatit,<br>Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom,<br>toxisk<br>epidermal<br>nekrolys                         |                                        |
|                                                               | <u>Dorzolamid-</u>                                                                |          |             |                           | hudutslag*                                                                                                           |                                        |

|                                                                                          |                                                                                    |  |                  |                      |                                                                             |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                          | <u>hydroklorid<br/>ögondroppar,<br/>lösning</u>                                    |  |                  |                      |                                                                             |                        |
|                                                                                          | <u>Timololmaleat<br/>ögondroppar,<br/>lösning</u>                                  |  |                  |                      | alopeci*,<br>psoriasis-<br>liknande utslag<br>eller förvärrad<br>psoriasis* | hudutslag.             |
| <b>Muskulo-<br/>skeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</b>                               | <u>Timololmaleat<br/>ögondroppar,<br/>lösning</u>                                  |  |                  |                      | systemisk<br>lupus<br>erythematosus                                         | muskel-<br>smärtor     |
| <b>Njurar och<br/>urinvägar</b>                                                          | <u>Dorzolamid-<br/>hydroklorid/<br/>timololmaleat<br/>ögondroppar,<br/>lösning</u> |  |                  | urolitiasis          |                                                                             |                        |
| <b>Reproduk-<br/>tionsorgan<br/>och<br/>bröstkörtel</b>                                  | <u>Timololmaleat<br/>ögondroppar,<br/>lösning</u>                                  |  |                  |                      | Peyronies<br>sjukdom*,<br>minskad libido                                    | sexuell<br>dysfunktion |
| <b>Allmänna<br/>symtom<br/>och/eller<br/>symtom vid<br/>administre-<br/>ringsstället</b> | <u>Dorzolamid-<br/>hydroklorid<br/>ögondroppar,<br/>lösning</u>                    |  | asteni/trötthet* |                      |                                                                             |                        |
|                                                                                          | <u>Timololmaleat<br/>ögondroppar,<br/>lösning</u>                                  |  |                  | asteni<br>/trötthet* |                                                                             |                        |

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

\*\*Ytterligare biverkningar har observerats med oftalmiska betablockerare och kan potentiellt förekomma med den fasta kombinationen dorzolamid/timolol, ögondroppar, lösning.

#### 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

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Det finns inga data beträffande överdosering hos människa genom oavsiktlig eller avsiktlig förtäring av dorzolamid/timolol, ögondroppar, lösning.

## Symtom

Det har förekommit rapporter om att oavsiktlig överdosering av ögondroppar med timololmaleat har gett systemiska effekter liknande dem som observeras med systemiska betaadrenerga blockerare, t.ex. yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdosering av dorzolamid är elektrolytrubbningar, utveckling av acidosis 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 somnolens rapporterats. Vid lokal applicering har följande rapporterats: illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi.

## Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Serumelektrolytnivåerna (särskilt 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: S01ED51

## Verkningsmekanism

Dorzolamid/Timolol Brown & Burk 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 detta läkemedel 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.

Dorzolamid/Timolol Brown & Burk 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 topikal 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 ögondroppar givet två gånger per dag i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 patienter avbröt på grund av 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 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 Ndesetylmetabolit 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 Dorzolamid/Timolol ögondroppar, lösning.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensalkoniumklorid

Hydroxietylcellulosa (E467)

Mannitol (E 421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (för pH-justerings) (E524)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Dorzolamid/Timolol Brown & Burk ska användas inom 28 dagar efter öppnande.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit flaska med vit droppspets (av LDPE) och blått skruvlock (av HDPE) med försegling som visar att flaskan är obruten.

Varje flaska innehåller 5 ml lösning.

En flaska innehåller minst 119 droppar lösning.

Förpackningsstorlekar:

1 x 5 ml (en flaska à 5 ml)

2 x 5 ml (två flaskor à 5 ml)

3 x 5 ml (tre flaskor à 5 ml)

4 x 5 ml (fyra flaskor à 5 ml)

6 x 5 ml (sex flaskor à 5 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Brown & Burk IR Limited

22 Northumberland Road,

Ballsbridge, Dublin 4, Irland.

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

63282

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2023-11-10

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-05-28