

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dorzolamid/Timolol Medical Valley 20 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid och timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml innehåller 0,075 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, lätt viskös, färglös vattenbaserad lösning med pH mellan 5,0 och 6,0 samt osmolalitet mellan 242-323 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dorzolamid/Timolol Medical Valley 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 administreringsätt

Dosering

Dosen är en droppe Dorzolamid/Timolol Medical Valley (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Om Dorzolamid/Timolol Medical Valley används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Patienter 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 dos får hålet i flaskspetsen inte göras större.

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.

Patienterna bör informeras om korrekt hantering av Dorzolamid/Timolol Medical Valley ögondropsflaskorna.

Administreringssätt

1. Den manipuleringsskyddande förseglingsremsan runt flaskhalsen måste vara obruten innan läkemedlet används för första gången. Ett mellanrum mellan flaskan och locket på en öppnad flaska är normalt.
2. Locket ska tas av för att öppna flaskan.
3. Patienten ska luta huvudet bakåt och försiktigt 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. Upprepa vid behov steg 3 och 4 för det andra ögat.
6. Omedelbart efter användning ska locket sättas på och flaskan förslutas.

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.

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 Medical Valley är kontraindicerat hos patienter med:

- reaktiv luftvägssjukdom inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår, kronisk, obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sjuk sinusknuta, sinoatrialt block, atrioventrikulärt (AV) 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

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som observeras med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen för systemiska biverkningar vid lokal okulär administrering är lägre än vid systemisk administrering. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betablockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid bör betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block grad I.

Kärlsjukdomar

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

Sjukdomar i andningsvägarna

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Dorzolamid/Timolol Medical Valley bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan potentiellas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betablockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två lokalt administrerade betaadrenergt blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion

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

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra topiskt 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 dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning. Om sådana reaktioner uppträder, bör utsättande av Dorzolamid/Timolol Medical Valley övervägas.

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

Utsättande av behandling

Om utsättning av ögonpreparat med timolol är nödvändig hos patienter med kranskärtsjukdom, 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 instabil 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

Betablockerande 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 syrabas-rubbningar, speciellt hos patienter som tidigare har haft njursten. Även om inga syrabasrubbningar har observerats med dorzolamid/timolol ögondroppar har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom Dorzolamid/Timolol Medical Valley innehåller en topikal karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med Dorzolamid/Timolol Medical Valley.

Övrigt

Behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Dorzolamid/timolol ögondroppar 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 Medical Valley till denna grupp av patienter.

Koroideaavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande 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.

Dorzolamid/Timolol Medical Valley innehåller bensalkoniumklorid

Dorzolamid/Timolol Medical Valley innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid som är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Linserna ska tas ur före indroppning och kan sedan återinsättas efter minst 15 minuter.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

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 dorzolamid/timolol ögondroppar 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 betablockerare administreras samtidigt med perorala kalciumkanalblockerare, katekolaminuttömmande läkemedel eller betablockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska preparat och monoaminoxidashämmare (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 Medical Valley 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 betareceptorblockerande preparat kan förstärka den reboundreaktion av hypertoni som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dorzolamid/Timolol Medical Valley bör inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data tillgängliga vad gäller exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogen effekt 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, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn då betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om Dorzolamid/Timolol Medical Valley ges fram till förlossning, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant de första dagarna efter födseln.

Amning

Det är okänt om dorzolamid utsöndras i bröstmjolk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman. 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 avsnitt 4.2.

Om behandling med Dorzolamid/Timolol Medical Valley 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 ögondroppar 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: ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)].

Systemorganklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Immunsystemet	<u>dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning</u>				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaxi	
	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaxi	klåda
Metabolism och nutrition	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>					hypoglykemi
Psykiska störningar	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>			depression*	sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	<u>dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning</u>		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	

Systemorganklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		huvudvärk*	yrsel*, syncope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebro- vaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	<u>dorzolamid/timolol</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>	brännande och stickande känsla	konjunktival injektion, dimesyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	<u>dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		Ögonlocks- inflammation*, ögonlocks- irritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrations- kirurgi)*	främmande- kroppskänsla i ögat, fotofobi
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörningar inkluderande refraktions- förändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrations- kirurgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimesyn, korneal erosion
Öron och balansorgan	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				tinnitus*	

Systemorganklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Hjärtat	<u>dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning</u>					hjärtklappning, takykardi
	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>			bradykardi*	bröstmärta*, hjärt- klappning*, ödem*, arytmi*, hjärt- insufficiens*, hjärt- stillestånd*, hjärtblock	atrioventri- kulärt block, hjärtsvikt
Blodkärl	<u>dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning</u>					<u>hypertoni</u>
	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning</u>		sinuit		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning				epistaxis*	dyspné
	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>			dyspné*	bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
Magtarmkanalen	<u>dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning</u>	smak- förändringar				
	<u>dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning</u>		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	

Systemorganklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smak- förändringar, buksmärta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	<u>dorzolamid/timolol</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				kontakt- dermatit, Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	<u>dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				utslag*	
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	timololmaleat ögondroppar, lösning:				systemisk lupus erytematosus	myalgi
Njurar och urinvägar	<u>dorzolamid/timolol</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 administrations- stället	<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 dorzolamid/timolol ögondroppar efter godkännandet.

** Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betablockerare och kan potentiellt förekomma med Dorzolamid/Timolol Medical Valley.

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. Hämmning av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, antagligen genom att fördröja bildningen av bikarbonatjoner, vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. Timololmaleat är en icke-selektiv betablockerare. 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 dorzolamid/timolol ögondroppar 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.

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

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

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

Natriumhydroxid (för justering av pH)

Bensalkoniumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter första öppnandet: 28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig MDPE-flaska, utrustad med en försluten droppinsats av LDPE och ett HDPE-lock förseglad med ring, i en pappkartong. Varje flaska innehåller 5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 3 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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 61017

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-10-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-22