

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Dorzolamide/Timolol STADA 20 mg/ml + 5 mg/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid och timololmaleat motsvarande 5 mg timolol. En droppe (cirka 0,038 ml) innehåller i genomsnitt 0,8 mg dorzolamid och 0,2 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, färglös till svagt gul, viskös lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar (pH 5,40-5,80; osmolalitet 270-325 mOsmol/kg).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dorzolamide/Timolol Stada är indicerat vid behandling av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller pseudoexfoliativt glaukom när monoterapi med lokal betareceptorblockerare inte är tillräcklig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Om Dorzolamide/Timolol Stada används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Pediatrisk population

Effekt hos barn har inte fastställts.

Säkerhet hos barn yngre än 2 år har inte fastställts.

Tillgänglig information beträffande säkerhet hos barn ≥ 2 till < 6 års ålder finns i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Lösningen i en enskild endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet och administreras i det öga som ska behandlas. Eftersom steriliteten inte kan bibehållas när endosbehållaren öppnats, ska eventuell kvarvarande lösning kastas direkt efter användning.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användning och att se till att endosbehållaren inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då detta kan skada ögat (se bruksanvisning).

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.

Vid nasolakrimal ocklusion eller när man sluter ögonlocken under 2 minuter, minskar den systemiska absorptionen. Detta kan resultera i färre systemiska biverkningar och ökad aktivitet lokalt.

Bruksanvisning

Patienterna bör informeras om korrekt hantering av endosbehållaren.

4.3 Kontraindikationer

Dorzolamid/timolol är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- reaktiv luftvägssjukdom inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår kronisk 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 (kreatininclearance <30 ml/min) eller hyperkloremisk acidosis.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat absorberas timolol 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 okulär administrering är lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betareceptorblockerare 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 betareceptorblockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbnings/sjukdomar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) 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 betareceptorblockerare.

Dorzolamid/timolol bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig 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 hos denna patientgrupp.

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas 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. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör preparatet utsättas.

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

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betareceptorblockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepade exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på de vanliga doserna av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

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

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Utsättande av behandling

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

Ytterligare effekter av betareceptorblockad

Hypoglykemi/diabetes

Betareceptorblockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi eller till patienter med instabil diabetes, eftersom betareceptorblockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betareceptorblockerare kan även dölja symtom på hypertyreoidism. Abrupt utsättande av behandling med betareceptorblockerare kan påskynda en försämring av symtomen.

Sjukdomar i hornhinnan

Oftalmiska betareceptorblockerare kan orsaka torrhet i ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Kirurgisk anestesi

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

Behandling med betareceptorblockerare 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 med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med dorzolamid/timolol med konserveringsmedel har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom dorzolamid/timolol innehåller en topisk karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

Övrigt

Omhändertagandet av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi i samband med användning av dorzolamid. Det finns en ökad risk för att utveckla kornealödem hos patienter med lågt antal endotelceller.

Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av dorzolamid/timolol till denna grupp av patienter.

Koroidalavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande medel (som timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

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

Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning.

I en klinisk studie användes dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning tillsammans med följande läkemedel för systemisk behandling utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t.ex. östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar med betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumblockerare, läkemedel som tömmer katekolamindepåer eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiska medel samt monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

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

Även om enbart dorzolamid/timolol har ringa eller ingen effekt på pupillstorleken har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar med betareceptorblockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

Perorala betareceptorblockerande medel kan förstärka den hypertensiva rebound-reaktion som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dorzolamid/timolol bör inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data om exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogen effekt vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

Timolol

Det finns inga tillämpliga 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.

Epidemiologiska studier har inte påvisat missbildande effekter men visar en risk för intrauterin tillväxthämning när betareceptorblockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (som bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn när betareceptorblockerare givits fram till förlossningen. Om detta läkemedel ges fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant under de första dagarna efter födseln.

Amning

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

Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att det skulle finnas tillräckliga mängder i modersmjölk för att orsaka kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 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 en klinisk studie med dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel), dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

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

I en jämförande dubbelblind studie med upprepad dosering har det visats att dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel har en säkerhetsprofil som är jämförbar med den för dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel).

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas timolol i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka samma biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning utan konserveringsmedel eller någon av dess komponenter antingen i kliniska studier eller efter godkännandet:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och sällsynta: ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immun- systemet	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)				tecken och symtom på allergiska system- effekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska system- effekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	klåda
Metabolism och nutrition	Timololmaleat ögondroppar, lösning					Hypoglykemi
Psykiska störningar	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Depression*	Sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	Hallucination***
Centrala och perifera nerv- systemet	Dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		Huvudvärk*		Yrsel*, parestesier*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		Huvudvärk*	Yrsel*, syncope*	Parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)	Brännande och stickande känsla	Konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	Dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		Ögonlocks- inflammation*, Ögonlocks- irritation*	Iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*,	Främmandekropps- känsla i ögat, fotofobi

					avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		Tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	Synstörningar inkluderande refraktionsförändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	Ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrationskirurgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	Klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion
Öron och balansorgan	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Tinnitus*	
Hjärtat	Dorzolamid /timolol (utan konserveringsmedel)				Hjärtklappning*	
	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning					Takykardi
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Bradykardi*	Bröstsmärta*, ödem*, arytmier*, hjärtinsufficiens*, hjärtstillestånd*, hjärtblock	Atrioventrikulärt block, hjärtsvikt
Blodkärl	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning					Hypertoni
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dorzolamid /timolol (utan konserveringsmedel)		Sinuit		Andnöd, Respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning				Epistaxis*	Dyspné
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Dyspné*	Bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, Respiratorisk insufficiens, hosta*	
Magtarmkanalen	Dorzolamid /timolol (utan konserveringsmedel)	Smakförändringar				

	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		Illamående*		Halsirritation, muntorrhet*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Illamående*, dyspepsi*	Diarré, muntorrhet*	Smakför- ändringar, buksmärta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)				Kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning				Utslag*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Alopeci*, Psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	Hudutslag
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Systemisk lupus erytematosus	Myalgi
Njurar och urinvägar	Dorzolamid /timolol (utan konserverings- medel)			Urolitiasis		
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administra- tionsstället	Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		Asteni/trötthet*			
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			Asteni/trötthet*		

* Dessa biverkningar har även observerats med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) efter godkännandet.

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

*** Biverkningar observerats med 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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) eller dorzolamid/timolol (utan konserveringsmedel) ögondroppar, lösning.

Symtom

Rapporter finns om oavsiktlig överdosering med timololmaleat ögondroppar resulterande i systemeffekter liknande dem som ses med systemiska betareceptorblockerare, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillstånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdosering med dorzolamid är elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd samt eventuellt centralnervösa effekter.

Endast begränsad information finns tillgänglig beträffande överdosering hos människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamidhydroklorid. Vid oralt intag har somnolens rapporterats. Vid lokal administrering har illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi rapporterats.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, betareceptorblockerande medel, timolol, kombinationer.

ATC-kod: S01E D51

Verkningsmekanism

Dorzolamide/Timolol Stada består av två aktiva komponenter: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Båda dessa komponenter sänker det förhöjda intraokulära trycket genom att minska kammarvattensekretionen, men genom olika verkningsmekanismer.

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

Vid lokal behandling sänker dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning ett förhöjt intraokulärt tryck, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt intraokulärt tryck är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall.

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

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel) två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicinering med 0,5% timolol och

2,0% dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertension för vilka kombinationsterapi ansågs lämplig i studierna. Dessa inkluderade både obehandlade patienter och patienter hos vilka timolol som monoterapi inte gav tillräcklig effekt. Majoriteten av patienterna behandlades med lokal betareceptorblockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel) 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, lösning (med konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel) två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en kontrollerad direkt jämförande (dubbelblind, parallella grupper) studie hos 261 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck (≥ 22 mmHg) i ena eller båda ögonen gav dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (utan konserveringsmedel) likvärdig trycksänkning som dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel). Säkerhetsprofilen för dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (utan konserveringsmedel) var jämförbar med den för dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning (med konserveringsmedel).

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, lösning (med konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning 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 därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av intraokulära trycket utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter lokal administrering mättes koncentrationerna av dorzolamid och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna. Dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna under kronisk användning som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasmakoncentrationer av fritt dorzolamid bibehålls. Den aktiva modersubstansen bildar en N-desetylmetabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva modersubstansen men också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där det binds huvudsakligen till karbanhydras I. Dorzolamid binds måttligt till plasmaproteiner (cirka 33%). Dorzolamid utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen; metaboliten utsöndras också i urinen. Efter avslutad behandling elimineras dorzolamid icke-linjärt från de röda blodkropparna med en snabb, initial minskning i läkemedelskoncentrationen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning i ögat, nåddes steady state inom 13 veckor. Vid steady state fanns så gott som inget fritt läkemedel eller någon metabolit i plasma; karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna var mindre än vad som förväntades vara nödvändigt för en farmakologisk effekt på njurfunktion eller andning. Liknande farmakokinetiska resultat observerades efter kronisk lokal 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 systembiverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av den aktiva substansen hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter lokal administrering två gånger dagligen av 0,5% timololmaleat ögondroppar. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter morgondosen var 0,46 ng/ml och efter eftermiddagsdosen 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska säkerhetsprofilen för de båda aktiva komponenterna är väl kända.

Dorzolamid

Hos kaniner, som fick doser som var toxiska för moderdjuret och förknippade med metabolisk acidosis, observerades missbildningar av kotkropparna.

Timolol

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt.

Dessutom har inga okulära bieffekter setts hos djur behandlade lokalt med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ögondroppar eller vid samtidig administration av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. *In vitro* och *in vivo* studier med var och en av substanserna visade inte någon mutagen potential. Därför förväntas ingen speciell risk avseende säkerheten hos människa vid terapeutiska doser av dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Hydroxietylcellulosa

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 3 år.

Efter första öppnandet av påsen: 7 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara endosbehållarna i dospåsen. Ljuskänsligt.

Endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av polyeten med låg densitet (LDPE) i PET/Al/PE-påse i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 30, 60, 120 endosbehållare innehållande 0,2 ml lösning vardera, i varje PET/Al/PE-påsar finns remsor med 5 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59403

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-05-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-13