

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 22,25 mg dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid samt 6,83 mg timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning, pH mellan 5,3 och 5,9 samt osmolalitet på 240-300 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

Pediatrisk population

Effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering hos barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

Säkerhet hos barn i åldern 0 till 2 år har inte fastställts. (För information beträffande säkerhet hos barn ≥ 2 till < 6 års ålder, se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Om Duokopt används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

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

Patienter bör också informeras om att ögondroppar - om de hanteras på ett felaktigt sätt - kan kontamineras av vanliga bakterier som man vet kan orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

Patienter ska instrueras enligt följande:

Se till att den förseglade korken är obruten innan flaskan öppnas för första gången. Skruva sedan bestämt av den förseglade korken för att öppna flaskan.

1. Före varje användning, tvätta händerna noga och ta bort korken från flaskans spets. Undvik att vidröra flaskans spets med fingrarna.

Håll flaskan upp och ner och tryck ner flera gånger, för att aktivera pumpmekanismen, tills den första droppen syns. Detta gäller endast vid den allra första användningen och är inte nödvändigt för de kommande användningarna.

2. Placera tummen på fliken på toppen av flaskan och pekfingeret på botten av flaskan. Placera sedan också långfingeret på den andra fliken vid botten av flaskan. Håll flaskan upp och ner.
3. För att använda, luta huvudet bakåt en aning och håll flaskan lodrätt ovanför ögat. Med den andra handens pekfinger, dra lätt ner det undre ögonlocket. Det skapade utrymmet kallas för den nedre konjunktivalsäcken. Undvik att vidröra flaskans spets med fingrarna eller ögonen.

För att applicera en droppe i nedre konjunktivalsäcken i det påverkade ögat/ögonen, **tryck snabbt och bestämt**. Tack vare automatisk dosering frigörs exakt en droppe vid varje pumpning.

Om ingen droppe kommer, skaka försiktigt flaskan för att ta bort överblivna droppar från flaskspetsen. I det här fallet upprepas steg 3.

4. 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.
5. Sätt tillbaka korken på flaskan omedelbart efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Duokopt är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot någon av eller båda de aktiva substanserna eller något av de hjälpämnen 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

Systemiska effekter

Även lokalt applicerat, absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiiovaskulära, 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.

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

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 cirkulationsrubbingar/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.

Duokopt 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.

Nedsatt njurfunktion

Behandling med detta läkemedel har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion och bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp. Se avsnitt 4.3.

Immunologi och överkänslighet

Även lokalt applicerat 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 ögondroppar innehållande dorzolamidhydroklorid, har setts med detta läkemedel. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av Duokopt övervägas.

Anafylaktiska reaktioner

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

Samtidig behandling

Ytterligare effekter av karbanhydrashämmare

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-bas-rubbingar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbingar har observerats med kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel, har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom Duokopt innehåller en topisk karbanhydrashämmare,

som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

Andra betablockerare

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.

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.

Okulära effekter

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

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes 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 Duokopt till denna grupp av patienter.

Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats i samband med behandling med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t ex timolol, acetazolamid).

Korneal sjukdom

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

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 på patienter som använder kontaktlinser.

Pediatrisk population

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Duokopt.

I kliniska studier användes dorzolamid/timolol-formulering samtidigt med systemisk behandling med följande läkemedel utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAIDs 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, katekolaminuttömmande läkemedel eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika, guanetidin, narkotiska medel samt monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare).

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

Även om kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel ensamt 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

Duokopt 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 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.

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 (t ex bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn när betareceptorblockerare administrerats fram till förlossningen. Om detta läkemedel administreras fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant 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. Det är dock inte troligt att det vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar finns tillräckliga mängder i bröstmjölk för att ge kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Duokopt är nödvändig rekommenderas inte amning.

Fertilitet

Det finns tillgängliga data för varje aktiv substans, men inte för kombinerad dorzolamidhydroklorid/timololmaleat-formulering. Vid terapeutiska doser av detta läkemedel i ögondroppar förväntas dock ingen påverkan på fertiliteten.

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. Duokopt har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner: i likhet med andra ögonpreparat kan instillation av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Tills detta har lösts, bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I en klinisk studie för kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel var de observerade biverkningarna konsekventa med de som tidigare rapporterats med kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel, dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

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

I en upprepad dos, dubbel-blind, jämförande studie visade sig kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel ha en liknande säkerhetsprofil som kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel.

Timolol absorberas in i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande 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 kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel eller någon av dess komponenter, antingen i kliniska studier eller efter godkännandet:

Frekvenserna av biverkningar är klassificerade enligt följande: Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Immun- systemet	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering utan konserverings- medel				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter 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*, synkopé*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Ögon	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering 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*, avlossning av koroidea (efter filtrations- kirurgi)*	främmande- kroppskänsla i ögat, fotofobi
	timololmaleat ögondroppar, lösning		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, dimsyn, korneal erosion
Öron och balansorgan	timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	
Hjärtat	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning					Hjärtklappning, takykardi
	timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi*	bröstsmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytmi*, hjärt- insufficiens*, hjärtstillestånd*, hjärtblock	atrioventri- kulärt block, hjärtsvikt
Blodkärl	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning					hypertoni

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
	timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
Andnings- vägar, bröstkorg och media- stinum	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering utan konserverings- medel		sinuit		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning				epistaxis*	dyspné
	timololmaleat ögondroppar, lösning			dyspné*	bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
Magtarm- kanalen	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering utan konserverings- medel	smakför- ändringar				
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakför- ändringar, buksmärta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering utan konserverings- medel				kontaktdermatit, Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasiform hudreaktion	hudutslag

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
					eller exacerbation av psoriasis*	
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	timololmaleat ögondroppar, lösning				systemisk lupus erytematosus	myalgi
Njurar och urinvägar	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering 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	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		asteni/trötthet*			
	timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/trötthe t*		

* Dessa biverkningar har även observerats med kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel, efter godkännandet.

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

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga tillgängliga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel.

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 hjärtstillestånd. 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 understödjande. Elektrolytnivåerna i serum (speciellt kalium) och pH-nivåerna i blodet bör kontrolleras. Studier har visat att timolol inte dialyseras särskilt väl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, betareceptorblockerande medel, timolol, kombinationer, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Duokopt 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 Duokopt 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. Detta läkemedel minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum, såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

Duokopt är konserveringsmedelsfria ögondroppar, lösning som tillhandahålls i en flerdosflaska med pump.

Farmakodynamiska effekter

Kliniska effekter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering 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. Detta 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 kombinerad dorzolamid/timolol-formulering

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 kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid två gånger dagligen och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en aktivt behandlingskontrollerad, parallell, dubbelblind studie på 261 patienter med förhöjt ögontryck (≥ 22 mmHg i ena eller båda ögonen), hade kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel en trycksänkande effekt som motsvarar kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel. Säkerhetsprofilen för kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel liknade kombinerad dorzolamid/timolol-formulering 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 ögonöppningar 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 kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning av operation, ändrad medicineringsmetod 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 IOP utan störningar i syra-bas-balansen 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 plasma-koncentrationer 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 Duokopt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxietylcellulosa
Mannitol (E421)
Natriumcitrat (E331)
Natriumhydroxid (E524) för justering av pH
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter det att flaskan öppnats för första gången: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml (minst 125 droppar, utan konserveringsmedel) eller 10 ml (minst 250 droppar, utan konserveringsmedel) flerdosflaska (HDPE) utrustad med pump försedd med ergonomisk administreringssystem och förseglad kork.

Förpackningsstorlekar:

Kartong med en 5 ml flaska.

Kartong med en 10 ml flaska.
Kartong med tre 5 ml flaskor.
Kartong med två 10 ml flaskor.

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

Laboratoires THÉA
12 Rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48572

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-10-09/2019-07-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-15