

PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDELST NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En droppe (cirka 35 mikroliter) innehåller 0,70 mg dorzolamid och 0,18 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Ögondroppar, lösning (Ögondroppar)

Klar, färglös, lätt trögflytande (viskös) lösning

pH värde 5,0 - 6,0

Osmolalitet: 240 – 320 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tidimaz 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 Tidimaz (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Om Tidimaz används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum. Ögonsalvor ska administreras sist.

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.

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.

Administreringssätt

Endast för okulärt bruk.

Tidimaz är en steril lösning som inte innehåller några konserveringsmedel.

Innan du använder detta läkemedel

- Innan du ska droppa i en droppe i ögat för första gången, bör du först öva på att använda droppflaskan genom att klämma ihop den långsamt så att en droppe trycks ut i luften, utom räckhåll från ögat.
- När du är säker på att du kan trycka ut en droppe i taget bör du välja den position som du tycker är mest bekväm för att droppa i en droppe i ögat (du kan sitta ner, ligga på rygg eller stå framför en spegel).

Bruksanvisning

1. Tvätta händerna noggrant innan du använder detta läkemedel.
2. Om förpackningen eller flaskan är skadad ska du inte använda läkemedlet.
3. När du använder läkemedlet för första gången ska du skruva av locket efter att ha kontrollerat att den förseglade ringen på locket inte har brutits. Du bör känna ett lätt motstånd tills den säkerhetsförseglade ringen bryts av.
4. Om den säkerhetsförseglade ringen är lös, kasta den eftersom den kan falla ner i ögat och orsaka skador.
5. Luta huvudet bakåt och dra försiktigt ner det nedre ögonlocket för att bilda en ficka mellan ögat och ögonlocket. Undvik kontakt mellan flaskans spets och ditt öga, ögonlock eller fingrar.
6. Droppa i en droppe i fickan genom att trycka långsamt på flaskan. Tryck försiktigt i mitten av flaskan och låt en droppe falla ner i ögat. Det kan vara några sekunders fördröjning från det att man trycker på flaskan tills droppen kommer ut. Tryck inte för hårt. Om du inte är säker på hur du ska droppa i din medicin, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
7. En patient ska sluta ögat och trycka på den inre ögonvrån med fingret i cirka två minuter. Detta förhindrar att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen.
8. Upprepa steg 5, 6 och 7 i ditt andra öga om din läkare har sagt till dig att göra detta.
9. Efter användning och innan locket sätts på igen ska flaskan skakas en gång i nedåtgående riktning, utan att vidröra droppspetsen. Detta för att avlägsna eventuell kvarvarande vätska på spetsen. Detta är nödvändigt för att säkerställa att efterföljande droppar kan droppas korrekt. Skruva sedan på flaskans lock.

Om en droppe kommer utanför ögat, försök igen.

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.

4.3 Kontraindikationer

Tidimaz är kontraindicerat hos patienter med:

- 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
- överkänslighet mot den ena eller båda 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 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.

Tidimaz 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 dorzolamidhydroklorid innehållande ögondroppar, har setts med detta läkemedel. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av Tidimaz övervägas.

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 de vanliga doserna av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Patienter med en historia av kontaktöverkänslighet mot silver bör inte använda denna produkt eftersom dispenserade droppar kan innehålla spår av silver från flaskan.

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 betaadrenergt 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 symptom 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 utan konserveringsmedel har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall.

Eftersom Tidimaz 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. 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 Tidimaz 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.

Pediatrisk population
Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med Tidimaz i endosbehållare.

I en klinisk studie användes dorzolamid/timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml 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 (inclusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotikaklassade läkemedel 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 20 mg/ml + 5 mg/ml (med konserveringsmedel) 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

Tidimaz 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 symptom 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 symptom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Tidimaz 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, 20 mg/ml + 5 mg/ml 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 dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel). Cirka 2,4% av alla patienter avbröt behandlingen med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (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 dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel har en säkerhetsprofil som är jämförbar med den för dorzolamidhydroklorid och timololmaleat med konserveringsmedel.

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas timolol 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 dorzolamid/timolol endosbehållare 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: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Tabell 1

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immun- systemet	Dorzolamid- hydroklorid och timololmaleat fri formulering utan konserveringsmedel				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**
Metabo	Timololmaleat ögondroppar, lösning					hypoglykemi**

-lism och nutrition						
Psykiska störningar	Timololmaleat ögondroppar, lösning			depression*	sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, syncope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myasthenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	Dorzolamidhydro- klorid och timololmaleat fri formulering utan konserveringsmedel	brännande och stickande känsla	Konjunktival injektion, dimesyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	Dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		ögonlocksinf lammation*, ögonlocksirri tation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrationski- rurgi)*	Främmande kroppskänsla i ögat, fotofobi
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		tecken och symtom på ögonirrita- tion inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörnin- gar inklude- rande refraktionsfö- rändringar (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, dimesyn**, korneal erosion**
Öron och balansorgan	Timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	
Hjärtat	Timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi*	bröstsmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytm*, hjärtinsufficiens*, hjärtstillestånd*, hjärtblock	atrioventrikulärt block**, hjärtsvikt**
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning					hjärtklappning, takykardi

Bloodkärl	Timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
	Dorzolamidhydro -klorid ögondroppar, lösning					hypertoni
Andningsvägar, bröst- org och media- stinum	Dorzolamidhydro -klorid och timololmaleat fri formulering utan konserveringsmedel		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*	
Magtarmka- nalen	Dorzolamidhydro -klorid och timololmaleat fri formulering utan konserveringsmedel	smakförä- ndringar				
	dorzolamidhydro -klorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	Smakför- ändringar**, buksmärta**, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Dorzolamidhydro -klorid och timololmaleat fri formulering utan konserveringsmedel				kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasiformhudre- aktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag**
Muskuloske- letala systemet och bindväv	Timololmaleat ögondroppar, lösning				systemisk lupus erytematosus	myalgi**
Njurar och urinvägar	Dorzolamidhydro -klorid och timololmaleatfri formulering utan konserveringsmedel			urolitiasis		

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion**
Allmänna symptom och/eller symtom vid administrationsstället	dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		asteni/trötthet*			
	timololmaleatögondroppar, lösning			asteni/trötthet*		

* Dessa biverkningar har även observerats med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) efter godkännandet.

** Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betareceptorblockerare och kan potentiellt förekomma med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av Tidimaz med eller 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 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

Tidimaz 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 bikarbonationer vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. 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 Tidimaz 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.

Farmakodynamisk effect

Klinisk effekt

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicineringsmedel 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 dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (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 dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (med konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat (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 dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkning som Tidimaz med konserveringsmedel. Säkerhetsprofilen för dorzolamidhydroklorid och timololmaleat utan konserveringsmedel var jämförbar med den för Tidimaz 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 Tidimaz (med konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med Tidimaz givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning av operation, ändrad medicineringsmedel 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 dorzolamide 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 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 Tidimaz.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxietylcellulosa

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Öppnad flaska förvaras vid högst 30°C.

Flaska 5 ml

Kassera flaskan 60 dagar efter första öppnandet.

Flaska 10 ml

Kassera flaskan 90 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsvillkor efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen består av vita LDPE-flaskor med flerdos-HDPE droppapplikator med silikonventil och med HDPE-skruvlock med säkerhetsförlutning samt kartong.

1 flaska x 5 ml

3 flaskor x 5 ml

1 flaska x 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62171

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-08-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-11