

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vizidorduo 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.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös, lätt viskös, vattenlösning med ett pH mellan 5,0 och 6,0 samt osmolalitet på 251-289 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Om mer än ett topikalt oftalmiskt läkemedel används bör Vizidorduo och det andra läkemedlet ges med minst 10 minuters mellanrum.

Vizidorduo är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

Lösningen från flerdosbehållaren kan användas för administrering i det angripna ögat/ögonen i upp till 28 dagar efter första öppnande.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användande samt se till att flaskans spets inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då det kan orsaka ögonskada.

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.

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.

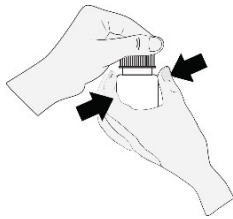
Administreringssätt

Innan administrering av ögondropparna:

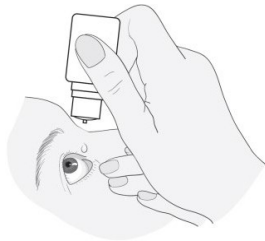
- Patienter bör instrueras att tvätta händerna innan flaskan öppnas.
- Patienter bör också instrueras att inte använda detta läkemedel om förseglingen på flaskans hals är bruten innan de använder den för första gången.
- Inför den första administreringen i ögat bör patienten öva på att använda droppflaskan, genom att långsamt trycka på flaskan för att droppa en droppe i luften, riktad bort från ögat.
- När patienten är säker på att droppa en droppe i taget ska patienten välja en ställning som känns bekvämast för att administrera dropparna (patienten kan sitta, ligga ner på rygg eller stå framför en spegel).

Administrering:

1. Flaskan bör hållas i direkt under korken och korken ska vridas för att öppna flaskan. För att undvika att lösningen kontamineras får inte flaskspetsen vidröra någonting.



2. Patienten ska luta huvudet bakåt och hålla flaskan ovanför ögat.



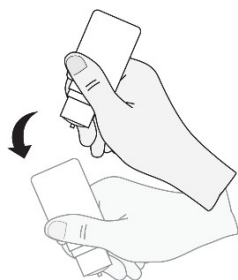
3. Patienten ska dra ner det undre ögonlocket och titta uppåt. Flaskan ska tryckas försiktigt på mitten och en droppe ska tillåtas att falla i patientens öga. Observera att det kan vara en fördröjning på några sekunder från det att man trycker på flaskan tills droppen kommer ut. Tryck inte för hårt på flaskan.

Patienter ska instrueras att fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om de är osäkra på hur detta läkemedel ska användas.



4. Patienten ska blinka några gånger så att droppen sprids över ögat.
5. Patienten ska sluta ögat och trycka med finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. Detta hjälper till att förhindra att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen.

6. Upprepa anvisningarna 2–5 för att droppa en droppe i det andra ögat om nödvändigt. Patienten ska tydligt informeras om endast ett öga kräver behandling, och om så är fallet, vilket öga som är drabbat.



7. Efter användning och innan korken skruvas på, ska flaskan hållas upp-och-ned och skakas nedåt en gång utan att röra vid droppspetsen, för att avlägsna all vätska som eventuellt blivit kvar på spetsen. Detta är nödvändigt för att följande droppar ska kunna droppas.
8. Efter att alla doser använts kommer det finnas lite Vizidorduo kvar i flaskan. Patienten ska inte vara orolig då en extra mängd Vizidorduo har lagts till och patienten kommer att få all mängd Vizidorduo som läkaren skrivit ut. Patienten bör inte försöka använda den överflödiga mängden läkemedel som finns kvar i flaskan efter att patienten har fullföljt behandlingen.

Patienten ska inte använda ögondropparna mer än 28 dagar efter första öppnandet av flaskan.

Pediatrisk population

Effekt hos barn har inte fastställts.

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

4.3 Kontraindikationer

Vizidorduo är kontraindicerat hos patienter med:

- reaktiv luftvägssjukdom inklusive bronkialastma 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 substanserna och är inte unika för kombinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

I likhet med andra topikalt applicerade oftalmiska läkemedel 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 topikal oftalmisk 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.

Vizidorduo 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 topiskt applicerade oftalmiska läkemedel 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 topikal behandling, inklusive svåra reaktioner som Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör läkemedlet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydroklorid-innehållande ögondroppar, har setts med detta läkemedel. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av detta läkemedel övervägas.

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 den vanliga dosen 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 topiskt 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 oftalmiskt 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 oftalmiska läkemedel kan blockera systemiska betaagonistiska effekter, t ex av adrenalin. Narkosläkaren bör informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betablockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av 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 Vizidorduo innehåller en topikal 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 Vizidorduo 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.

Patienter med kontaktallergi mot silver i anamnesen ska inte använda detta läkemedel eftersom dropparna kan innehålla spår av silver.

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 Vizidorduo.

I kliniska studier användes dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel 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, 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 (t ex kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om Vizidorduo 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

Vizidorduo 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 (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 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 Vizidorduo är nödvändig rekommenderas inte amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eventuella biverkningar såsom dimsyn kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och/eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel), dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

I kliniska studier behandlades 1 035 patienter med dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel). Cirka 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen med detta läkemedel 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 jämförbar säkerhetsprofil med den för dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel).

Liksom andra ögonläkemedel som appliceras topikalt absorberas timolol in i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med läkemedel som innehåller dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel eller någon av substanserna antingen i kliniska studier eller efter godkännandet: [*mycket vanliga: ($\geq 1/10$), vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga: ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta: ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]*

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 systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem,	pruritus

					urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition	Timololmaleat ögondroppar, lösning					hypoglykemi
Psykiatriska tillstånd	Timololmaleat ögondroppar, lösning			depression *	sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
Centrala och perifera nerv-systemet	Dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, synkope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	Dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel	brännande och stickande känsla	konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	Dorzolamid-hydroklorid 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	Syn-störningar inkluderande refraktionsförändringar (i vissa fall på grund av	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrations-kirurgi* (se Varningar och försiktighet	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion

			torra ögon*	utsättande av miotika)*	avsnitt 4.4)	
Öron och balansorgan	Timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	
Hjärtat	Timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi *	bröstsmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytmi*, hjärtinsufficiens*, hjärtstillestånd*, hjärtblock	atrioventrikulärt block, hjärtsvikt
	Dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning					hjärtklappning, takykardi
Blodkärl	Dorzolamidhydr oklorid ögondroppar, lösning					hypertoni
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, klaudication, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dorzolamid/ timolol utan konserveringsmedel		sinuit		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	Dorzolamid-hydroklorid 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				
	Dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakförändringar, buksmärta,

						kräkning
Hud och subkutan vävnad	Dorzolamid/ timolol utan konserveringsmedel				kontaktdermatit, Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	Dorzolamid-hydroklorid 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 konserveringsmedel			urolitiasis		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Dorzolamid-hydroklorid ögondroppar, lösning		asteni/trötthet*			
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/trötthet*		

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

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

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 (innehållande konserveringsmedel) eller dorzolamid/timolol 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 topikal administrering har illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi rapporterats.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande. Elektrolytnivåer i serum (speciellt kalium) och pH nivåer 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, betablockerande medel, timolol, kombinationer, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Vizidorduo består av två aktiva substanser: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Båda dessa substanser 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 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 topikal behandling sänker detta läkemedel 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 effekt

Kliniska effekter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av dorzolamid/timolol (innehållande 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 topikal betablockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol (innehållande 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 (innehållande konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en aktivt behandlingskontrollerad, dubbelblind, parallellgrupps-studie hos 261 patienter med förhöjt intraokulärt tryck (≥ 22 mmHg) i ena eller båda ögonen, gav dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkning som dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel). Säkerhetsprofilen för dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel var jämförbar med den för dorzolamid/timolol (innehållande 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 (innehållande konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med dorzolamid/timolol (innehållande 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 topikalt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av det intraokulära trycket utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter topikal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter topikal 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-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 topikal användning av dorzolamidhydroklorid. Några äldre patienter med nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance 30–60 ml/min) hade emellertid högre koncentration av metaboliter i de röda blodkropparna, men inga betydelsefulla skillnader i karbanhydrashämning; inga kliniskt signifikanta 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 topikal administrering två gånger dagligen av 0,5 % timololmaleat ögondroppar. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter morgondosen var 0,46 ng/ml och efter eftermiddagsdosen 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska säkerhetsprofilen för de båda aktiva substanserna 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 topikalt 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 Vizidorduo.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.
Används inom 28 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml lösning i en vit ogenomskinlig LDPE-flaska med vit droppspets (HDPE och silikon) och en vit HDPE-kork.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 4 flaskor i en kartong.

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

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65358

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-03-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-29