

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duokopt 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 22,25 mg dortsolamidihydrokloridia, joka vastaa 20 mg dortsolamidia, ja 6,83 mg timololimaleaattia, joka vastaa 5 mg timololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH-arvo on 5,3–5,9 ja osmolaalisuus 240–300 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Duokopt on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen potilaille, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliatiivinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on yksi tippa Duokoptia hoidettavaan silmään (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysaineita.

Pediatriset potilaat

Dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Turvallisuutta 0–2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. (Turvallisuutta koskevia tietoja käytöstä vähintään kaksivuotiaiden mutta alle kuusivuotiaiden lasten hoidossa, ks. kohta 5.1).

Antotapa

Jos hoidossa käytetään lisäksi muuta silmään annettavaa lääkettä, Duokoptin ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin on oltava vähintään 10 minuuttia.

Potilasta pitää neuvota välttämään koskettamasta silmätippapullon kärjellä silmää ja sen ympäristöä.

Potilaalle on lisäksi kerrottava, että epäasianmukaisesti käsiteltyihin silmätippapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoitujen silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Potilaalle on myös annettava seuraavat ohjeet:

Ennen kuin avaat pullon ensimmäisen kerran, varmista, että pullon avaamattomuuden osoittava korkki on ehjä. Avaa sitten pullo kiertämällä avaamattomuuden osoittava korkki auki.

1. Pese kädet huolellisesti ennen jokaista käyttökertaa. Poista korkki pullon kärjestä. Vältä koskemasta sormilla pullon kärkeen.

Pidä pulloa ylösalaisin ja paina alaspäin useita kertoja, jotta pumppausmekanismi aktivoituu, kunnes ensimmäinen tippa ilmestyy näkyviin. Tämä toimenpide tehdään vain ensimmäisellä käyttökerralla. Sitä ei tarvitse tehdä seuraavilla käyttökertoilla.

2. Aseta peukalo pullon yläosassa olevalle kielekkeelle ja etusormi pullon pohjaan. Aseta sitten keskisormi pullon pohjassa olevalle kielekkeelle. Pidä pulloa ylösalaisin.

3. Taivuta päätäsi hiukan taaksepäin ja pidä pullon tiputuskärkeä kohtisuoraan alaspäin silmäsi yläpuolella. Vedä toisen käden etusormella alemmaa silmäluomea hiukan alaspäin. Syntyvää taskua kutsutaan alemmaksi sidekalvopussiksi. Vältä koskettamasta pullon kärjellä sormiasi tai silmäsi.

Tiputa tippa hoidettavan silmän alempaan sidekalvopussiin puristamalla pulloa **nopeasti ja napakasti**. Automaattinen annostelumekanismi vapauttaa yhden pisaran joka pumppauksella.

Jos pisaraa ei tule, heilauta pulloa varovaisesti poistaaksesi jäljellä olevan tipan pullon kärjestä. Tällaisissa tapauksissa vaihe 3 on toistettava.

4. Systeeminen imeytyminen vähenee, jos nenänpuoleista silmänurkkaa painetaan kevyesti tai silmät pidetään kiinni 2 minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

5. Kiinnitä korkki paikalleen heti käytön jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Duokopt on vasta-aiheinen, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- reaktiivinen keuhkosairaus, mukaan lukien astma tai anamnestinen astma, tai vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalin katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreminen asidoosi.

Edellä mainitut vasta-aiheet perustuvat vaikuttavaan aineeseen eivätkä johdu erityisesti tästä yhdistelmästä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Paikallisesti annettu timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beeta-adrenergisten reseptorien salpaaja, samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia voi ilmetä kuin systeemisiä beeta-adrenergisen reseptorin salpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia ilmenee harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

Kardiovaskulaariset ja hengitykseen liittyvät reaktiot

Sydämeen liittyvät häiriöt

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetal'n angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja matala verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkettä harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja häirtävaikutusten takia.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat johtumisaikaan, niitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen katkos.

Verisuoniin liittyvät häiriöt

Potilaita, joilla on vakava ääresverenkiertohäiriö (so. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on hoidettava varoen.

Hengitykseen liittyvät häiriöt

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilaille joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen.

Duokoptia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta tulee antaa varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, koska sitä ei ole tutkittu näiden potilaiden hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta tulee antaa varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska sitä ei ole tutkittu näiden potilaiden hoidossa. Ks. kohta 4.3.

Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin tämäkin lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dorsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia häirtävaikutuksia kuin sulfonamidien systeemisen käytön yhteydessä, mukaan lukien vaikeat reaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö tulee lopettaa, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkydestä.

Tätä lääkevalmistetta käytettäessä on todettu silmissä paikallisia häirtävaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dorsolamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita tämän lääkevalmisteen käytön lopettamista.

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistuksella eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

Samanaikainen lääkitys

Hiilihappoanhydraasin eston muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilaille, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka

säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava Duokopt sisältää systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitaudin vaara olla suurentunut tämän lääkevalmisteen käytön aikana potilailla, joilla on ollut munuaiskiviä.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dortsolamidin ja suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän samanaikaista käyttöä ei suositella.

Hoidon lopettaminen

Jos timololisilmätippojen käytön lopettaminen on tarpeen sepelvaltimotautipotilailla, se tulisi tehdä asteittain, samoin kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Muut beetasalpauksen vaikutukset

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen voi aiheuttaa oireiden pahenemisen.

Kirurgiaan liittyvä anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia lääkeille pitää kertoa, jos potilas saa timololia.

Beetasalpaajahoido voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

Silmään kohdistuvat vaikutukset

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Tätä lääkevalmistettä ei ole tutkittu akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dortsolamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Sarveiskalvon turvotuksen mahdollisuus on suurentunut potilailla, joilla endoteelisolujen määrä on alhainen. Varovaisuutta on noudatettava, jos Duokopt-valmistettä määrätään näille potilasryhmille.

Suonikalvon irtoaminen

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

Kuten muidenkin glaukoomalääkkeiden käytön yhteydessä joillakin potilailla on pitkäaikaisessa hoidossa raportoitu esiintyneen timololimaleaattisilmätipoilla saatavan vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli seurannassa 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiilisuuden jälkeisiin arvoihin.

Piilolinsien käyttö

Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu piilolinsejä käyttävillä potilailla.

Urheilijat

Duokoptin käyttö voi aiheuttaa positiivisen testituloksen dopingtesteissä.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Duokopt-valmisteelle.

Kliinisissä tutkimuksissa dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmistetta on käytetty samanaikaisesti seuraavien systeemisten lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE:n estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit, tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, katekoliamiinivarastoja tyhjentävien lääkkeiden tai beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien, guanetidiinin, narkoottisten kipulääkkeiden sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Vaikka säilytysainetta sisältävä dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste yksinään vaikuttaa pupillien kokoon vain vähän tai ei ollenkaan, joskus on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Suun kautta otettavat beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamista mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Duokoptia ei saa käyttää raskauden aikana.

Dortsolamidi

Dortsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävää kliinistä tietoa. Dortsolamidi aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

Timololi

Ei ole olemassa riittävästi tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää, ks. kohta 4.2.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos tätä lääkevalmistetta annetaan synnytykseen asti, on vastasyntynyttä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dortsolamidi ihmisen rintamaitoon. Dortsolamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneessä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Jos Duokoptin käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

Hedelmällisyys

Tietoja vaikutuksista hedelmällisyyteen on olemassa kummankin vaikuttavan aineen osalta, mutta ei dortsolamidihydrokloridin ja timololimaleaatin kiinteän yhdistelmän osalta. Terapeuttisia annoksia käytettäessä tällä silmätippovalmisteella ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Duokoptilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Muiden silmälääkkeiden tavoin silmätippojen tiputus voi aiheuttaa näön ohimenevää hämärtymistä. Potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita, ennen kuin näkö on palautunut normaaliksi.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa säilytysaineettomalla dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu säilytysainetta sisältävällä dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella, dortsolamidihydrokloridilla ja/tai timololimaleaatilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1 035:ttä potilasta hoidettiin säilytysainetta sisältävällä dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella. Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti valmisteiden käytön paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia. Noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) takia.

Kaksoissokkoutetussa vertailevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin toistuvaa annostelua, säilytysaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteiden turvallisuusprofiili osoittautui samanlaiseksi kuin säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteiden turvallisuusprofiili.

Timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu säilytysaineettomalla dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella tai jommallakummalla vaikuttavalla aineella joko kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilla olon aikaisessa seurannassa:

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen: ($\geq 1/10$), yleinen: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinainen: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon**
Immuunijärjestelmä	<u>Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste</u>				Systemisten allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, kutina, ihottuma, anafylaksi	
	<u>Timololimaleaattisilmätipat, liuos</u>				Allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaksi	Kutina
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Timololimaleaattisilmätipat, liuos</u>					Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	<u>Timololimaleaattisilmätipat, liuos</u>			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatio
Hermosto	<u>Dortsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos</u>		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatuntemukset*	
	<u>Timololimaleaattisilmätipat, liuos</u>		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtyminen*	Harhatuntemukset*, Myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuolivietti*, aivoverisuonit	

					apahtuma*, aivoiskemia	
Silmät	<u>Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste</u>	Pistely ja polttelu	Silmän verestys, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	<u>Dorsolamidi hydrokloridisiilmätipat, liuos</u>		Luomitulehdus*, luomien ärtyminen*	Värikalvon ja sädekehän tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomen karstoittuminen*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, matala silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauksen jälkeen)*	Roskan tunne silmässä
	<u>Timololimaltaattisilmätipat, liuos</u>		Silmä-ärsytyksen oireet ja löydökset, mukaan lukien luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittokyvyn muutokset (joissain tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena)*	Riippuluomi, kahtena näkeminen, suonikalvon irtauma filtoivan silmäleikkauksen jälkeen* (ks. kohta 4.4)	Kutina, kyynelvuoto, silmän punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma

Kuulo ja tasapainoelin	<u>Timololimala aattisilmätipat, liuos</u>				Tinnitus*	
Sydän	<u>Timololimala aattisilmätipat, liuos</u>			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämentykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta*, sydämenpysähdys*, johtoratakatkos	Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta
	<u>Dorsolamidi hydrokloridislilmätipat, liuos</u>					Sydämentykytys
Verisuonisto	<u>Timololimala aattisilmätipat, liuos</u>				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Säilytysaineeton dorsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste</u>		Sinuiitti		Hengästyneisyys, hengityksen vajaatoiminta, riniitti, harvinaisena bronkospasmi	
	<u>Dorsolamidi hydrokloridislilmätipat, liuos</u>				Nenäverenvuoto*	Hengenahdistus
	<u>Timololimala aattisilmätipat, liuos</u>			Hengenahdistus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, hengityksen vajaatoiminta, yskä*	
Ruoansulatuselimistö	<u>Säilytysaineeton dorsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste</u>	Makuhäiriö				
	<u>Dorsolamidi</u>		Pahoinvointi		Nielun	

	<u>hydrokloridisi</u> <u>lmätipat,</u> <u>liuos</u>		*		ärsytys, suun kuivuminen*	
	<u>Timololimal</u> <u>aattisilmätipa</u> <u>t, liuos</u>			Pahoinvointi *, ruoansulatus häiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*,	Makuhäiriö, vatsakipu, oksentamin en
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Säilytysaine</u> <u>ton</u> <u>dorsolamidin</u> <u>ja timololin</u> <u>yhdistelmäva</u> <u>lmiste</u>				Kosketusihott uma, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaaline n nekrolyysi	
	<u>Dorsolamidi</u> <u>hydrokloridisi</u> <u>lmätipat,</u> <u>liuos</u>				Ihottuma*	
	<u>Timololimal</u> <u>aattisilmätipa</u> <u>t, liuos</u>				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen*	Ihottuma
Luusto, lihaksen ja sidekudos	<u>Timololimal</u> <u>aattisilmätipa</u> <u>t, liuos</u>				Systeeminen lupus erythematosu s	Lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	<u>Säilytysaine</u> <u>ton</u> <u>dorsolamidin</u> <u>ja timololin</u> <u>yhdistelmäva</u> <u>lmiste</u>				Virtsakivitau ti	
Sukupuoliel imet ja rinnat	<u>Timololimal</u> <u>aattisilmätipa</u> <u>t, liuos</u>				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuolivietti	Sukupuoline n toimintahäiri ö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Dorsolamidi</u> <u>hydrokloridisi</u> <u>lmätipat,</u> <u>liuos</u>			Voimattomu us/uupumus*		
	<u>Timololimal</u> <u>aattisilmätipa</u> <u>t, liuos</u>			Voimattomu us/uupumus*		

*Näitä haittavaikutuksia on havaittu säilytysainetta sisältävällä dorsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

**Näitä haittavaikutuksia on lisäksi havaittu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla ja niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös säilytysaineettomalla dorsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Säilytysainetta sisältävän tai säilytysaineettoman dortsolamidin ja timolin yhdistelmävalmisteen tahattomasta tai tahallista yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

Oireet

Tahattomia timololimaleaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästymisen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys. Dortsolamidin mahdollisen yliannostuksen yleisimmät löydökset ja oireet ovat elektrolyyttitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset.

Dortsolamidihydrokloridin tahattomasta tai tahallista yliannostuksesta ihmisillä on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja dysfagia.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa tulee seurata. Tutkimukset ovat osoittaneet, että timololi ei poistu merkittävästi dialyysihoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet; beetasalpaajat; timololi, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Duokopt sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dortsolamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen eritystä todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimaleaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimaleaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaleaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös

ulosvirtauksen hieman parantuneen. Näiden kahden aineen yhteisvaikutuksena saadaan aikaan additiivinen silmänpaineen aleneminen verrattuna kumpaankin yhdisteeseen yksin annettuna. Silmään annettuna Duokopt alentaa sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä. Tämä lääkevalmiste alentaa silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

Duokopt-silmätipat eivät sisällä säilytysaineita. Valmiste on saatavana moniannospullossa, jossa on pumppu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Jopa 15 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mennessä) annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentavaa vaikutusta yksin tai yhdessä annettuihin 0,5-prosenttiseen timololiin ja 2,0-prosenttiseen dortsolamidiin potilailla, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine ja joilla yhdistelmähoito tutkimuksissa katsottiin aiheelliseksi. Tutkimuksiin osallistui sekä aiemmin hoitamattomia potilaita että potilaita, joille timololihoitolla ei ollut saavutettu riittävää vastetta. Suurinta osaa potilaista oli hoidettu paikallisesti annettavalla beetasalpaajalla ennen tutkimukseen osallistumista. Yhdistettyjen tutkimustulosten analyysin mukaan kaksi kertaa vuorokaudessa annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dortsolamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoidon, jossa dortsolamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli todettavissa koko vuorokauden ajan, kun silmänpainetta mitattiin eri ajankohtina, ja vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Rinnakkaisessa kaksoissokkoutetussa aktiivihoidolla kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 261 potilasta, joiden jommankumman silmän tai molempien silmien silmänpaine oli ≥ 22 mmHg, säilytysaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen. Säilytysaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneen kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia 2-prosenttisten dortsolamidihydrokloridisilmätippojen turvallisuutta alle 6-vuotiaille lapsille. Tässä tutkimuksessa 30 vähintään 2- ja alle 6-vuotiasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsolamidi- tai timololimoterapialla, sai säilytysainetta sisältävää dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmistettä tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tässä pienessä potilasryhmässä, jossa 19 potilasta oli mukana hoitojakson loppuun asti ja 11 keskeytti hoidon leikkauksen vuoksi, lääkityksen vaihtamisen vuoksi tai muista syistä, kaksi kertaa vuorokaudessa annettu säilytysainetta sisältävä dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste oli yleensä hyvin siedetty.

5.2 Farmakokinetiikka

Dortsolamidihydrokloridi

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmillä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästasapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsolamidia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dortsolamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dortsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), se kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin pieneä. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitu metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dortsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dortsolamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dortsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dortsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dortsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeata vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, puoliintumisaika ollessa noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsolamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsolamidia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dortsolamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutusten aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaistutkimuksessa, jossa dortsolamidihydrokloridia annettiin paikallisesti. Joillakin iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu kreatiiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli suurempi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkittäviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibiatioasteessa eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

Timololimaleaatti

Kuuden koehenkilön plasman lääkeainepitoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa systeeminen altistus timololille määritettiin, kun 0,5-prosenttisia timololimaleaattisilmätippoja oli annettu paikallisesti kaksi kertaa päivässä. Timololin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa aamuannoksen jälkeen oli 0,46 ng/ml ja iltapäiväannoksen jälkeen 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kummankin vaikuttavan aineen turvallisuusprofiili paikallisesti ja systeemisesti annettuna on hyvin tunnettu.

Dortsolamidi

Kun kaniineille annettiin dortsolamidia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, havaittiin selkärangan epämuodostumia.

Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dortsolamidihydrokloridi- ja timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia, ei myöskään havaittu haittavaikutuksia silmässä. Kummallakaan vaikuttavalla aineella tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo*

-tutkimuksissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Näin ollen voidaan olettaa, ettei Duokoptin terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli (E 421)
Natriumsitraatti (E 331)
Natriumhydroksidi (E 524) pH:n säätämiseen
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.
Avatun pakkauksen kesto aika: 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5 ml (vähintään 125 tippaa liuosta, joka ei sisällä säilytysaineita) tai 10 ml (vähintään 250 tippaa liuosta, joka ei sisällä säilytysaineita) sisältävä moniannospullo (HDPE), jossa on pumppu ja siinä annostelua helpottava laite sekä avaamattomuuden osoittava korkki.

Pakkauskoot:

- Pakkaus, jossa yksi 5 ml:n pullo.
- Pakkaus, jossa yksi 10 ml:n pullo.
- Pakkaus, jossa kolme 5 ml:n pulloa.
- Pakkaus, jossa kaksi 10 ml:n pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LABORATOIRES THEA
12 RUE LOUIS BLERIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31096

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.03.2020