

## **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 alemmaan 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. Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomia suljetaan 2 minuutin ajan, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

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, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreeminen 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*

Hengitystiireaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen.

Duokoptia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkoahntauti (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 virtsakivitäutia erityisesti potilailla, 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 lääkevalmistetta 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-valmistetta 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.

#### Piilolinssien 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, parasymptomimeettien, 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.

Epidemiologissa 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. Silmätippoissa 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 käyttöä 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 silmätipvaluomalla ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteesta 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 timololimaleaateilla.

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 samanlaisiksi 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).*

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Valmiste</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon**</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<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
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<u>Timololimaleaattisilmätipat, liuos</u>					Hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<u>Timololimaleaattisilmätipat, liuos</u>			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatio
<b>Hermosto</b>	<u>Dortsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos</u>		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatunteukset*	
	<u>Timololimaleaattisilmätipat, liuos</u>		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtyminen*	Harhatunteukset*, Myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuoli- vietti*, aivoverisuonit	



					apahtuma*, aivoiskemia	
<b>Silmät</b>	<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 sädekehäntulehdus*	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>Timololimalettisilmätipat, liuos</u>		Silmä-ärsytyksen oireet ja löydökset, mukaan lukien luomitulehdus*, sarveiskalvontulehdus*, 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

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

	<u>ja timololin yhdistelmävalmiste</u>					
	<u>Dortsolamidi hydrokloridisi</u> <u>lmätipat,</u> <u>liuos</u>		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	<u>Timololimale aattisilmätipat,</u> <u>liuos</u>			Pahoinvointi*, ruoansulatushäiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*,	Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	<u>Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste</u>				Kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	<u>Dortsolamidi hydrokloridisi</u> <u>lmätipat,</u> <u>liuos</u>				Ihottuma*	
	<u>Timololimale aattisilmätipat,</u> <u>liuos</u>				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen*	Ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Timololimale aattisilmätipat,</u> <u>liuos</u>				Systeeminen lupus erythematosus	Lihassärky
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	<u>Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste</u>			Virtsakivittaus		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<u>Timololimale aattisilmätipat,</u> <u>liuos</u>				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuoli	Sukupuolinen toimintahäiriö
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Dortsolamidi hydrokloridisi</u> <u>lmätipat,</u> <u>liuos</u>		Voimattomuus/uupumus*			
	<u>Timololimale aattisilmätipat,</u> <u>liuos</u>			Voimattomuus/uupumus*		

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Säilytysainetta sisältävän tai säilytysaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

#### Oireet

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

Dortsolamidihydrokloridin tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisillä on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaali 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 kohonnuttua 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 timololihoito 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 yhdistelmähoito, 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  $\geq 22$  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 timololimonomoterapialla, sai säilytysainetta sisältävää dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmistetta tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tässä pienessä potilasryhmässä, jossa 19 potilasta oli mukana hoitajakson 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 Farmakokineetiikka

### 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 pienenä. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitonut 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, puoliintumisajan 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 kreatiinipuhdistuma 30–60 ml/min) metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli suurempi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkittäviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibioasteessa 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 Kesto aika**

2 vuotta.  
Avatun pakkauksen kesto aika: 2 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

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.

Pakkaus koot:

- 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 pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

LABORATOIRES THEA

12 RUE LOUIS BLERIOD  
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31096

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.07.2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.11.2022



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

#### Pediatrisk population

Effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering hos barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Säkerhet hos barn i åldern 0 till 2 år har inte fastställts. (För information beträffande säkerhet hos barn  $\geq 2$  till  $< 6$  års ålder, se avsnitt 5.1).

#### Administreringsätt

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

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

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

Patienter ska instrueras enligt följande:

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

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

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

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

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

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

4. Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller stänga ögonlocken under 2 minuter minskas den systemiska absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.
5. Sätt tillbaka korken på flaskan omedelbart efter användning.

### 4.3 Kontraindikationer

Duokopt är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot någon av eller båda de aktiva substanserna eller något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1
- reaktiv luftvägssjukdom inklusive pågående eller tidigare bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sick-sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller hyperkloremisk acidosis.

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

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Systemiska effekter

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

##### Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

###### *Hjärtsjukdomar*

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t ex kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betareceptorblockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid bör betareceptorblockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

###### *Kärlsjukdomar*

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbingar/sjukdomar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

###### *Sjukdomar i andningsvägarna*

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betareceptorblockerare.

Duokopt bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

##### Nedsatt leverfunktion

Behandling med detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

##### Nedsatt njurfunktion

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

##### Immunologi och överkänslighet

Även lokalt applicerat kan detta läkemedel absorberas systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid lokal behandling, inklusive svåra reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör preparatet utsättas.

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

##### *Anafylaktiska reaktioner*

Under behandling med betareceptorblockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana

allergener och svarar eventuellt inte på den vanliga dosen av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

### Samtidig behandling

#### *Ytterligare effekter av karbanhydrashämmare*

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-bas-rubbningar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel, har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom Duokopt innehåller en topisk karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

#### *Andra betablockerare*

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad, kan potentieras när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betareceptorblockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två lokalt administrerade 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 symtom på akut hypoglykemi.

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

#### *Kirurgisk anestesi*

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

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

### Okulära effekter

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

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

#### *Koroidalavlossning*

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

### *Korneal sjukdom*

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

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

### Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel har inte studerats på patienter som använder kontaktlinser.

### *Pediatrisk population*

Se avsnitt 5.1.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Duokopt.

I kliniska studier användes dorzolamid/timolol-formulering samtidigt med systemisk behandling med följande läkemedel utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAIDs inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar med betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumblockerare, katekolaminuttömmande läkemedel eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetid, 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 kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel ensamt har ringa eller ingen effekt på pupillstorleken har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar med betareceptorblockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Duokopt bör inte användas under graviditet.

#### Dorzolamid

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

#### Timolol

Det finns inga adekvata data för användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol bör inte användas

under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

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

#### Amning

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

Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Det är dock inte troligt att det vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar finns tillräckliga mängder i bröstmjölk för att ge kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Duokopt är nödvändig rekommenderas inte amning.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

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

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

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

Timolol absorberas in i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter lokal okulär administrering är lägre än för systemisk administrering.

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

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

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
<b>Immun- systemet</b>	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering utan konserverings- medel				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	klåda
<b>Metabolism och nutrition</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning					hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning			depression*	sömlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
<b>Centrala och perifera nerv- systemet</b>	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, synkopé*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
<b>Ögon</b>	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering utan konserverings- medel	brännande och stickande känsla	konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		ögonlocks- inflammation*, ögonlocks- irritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrations- kirurgi)*	främmande- kroppskänsla i ögat
	timololmaleat ögondroppar, lösning		tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörningar inkluderande refraktions- förändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrations- kirurgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion
<b>Öron och balansorgan</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	
<b>Hjärtat</b>	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning					Hjärtklappning, takykardi
	timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi*	bröstmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytm*, hjärt- insufficiens*, hjärtstillestånd*, hjärtblock	atrioventri- kulärt block, hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	dorzolamidhydro- klorid					hypertoni



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

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasisform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag
<b>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning				systemisk lupus erytematosus	myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	kombinerad dorzolamid/ timolol- formulering utan konserverings- medel			urolitiasis		
<b>Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel</b>	timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administra- tionsstället</b>	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		asteni/trötthet*			
	timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/trötthet*		

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till: .

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

### Symtom

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

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

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

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

Vid lokal behandling sänker Duokopt ett förhöjt intraokulärt tryck, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt intraokulärt tryck är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall. Detta läkemedel minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum, såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

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

## Farmakodynamiska effekter

### *Kliniska effekter*

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicinering med 0,5% timolol och 2,0% dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertension, för vilka kombinationsterapi ansågs lämplig i studierna. Detta inkluderade både obehandlade patienter och patienter hos vilka timolol som monoterapi inte gav tillräcklig effekt. Majoriteten av patienterna behandlades med lokal betareceptorblockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel två gånger dagligen större än den för monoterapi med antingen 2% dorzolamid tre gånger dagligen eller 0,5% timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid två gånger dagligen och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en aktivt behandlingskontrollerad, parallell, dubbelblind studie på 261 patienter med förhöjt ögontryck ( $\geq 22$  mmHg i ena eller båda ögonen), hade kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel en trycksänkande effekt som motsvarar kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel. Säkerhetsprofilen för kombinerad dorzolamid/timolol-formulering utan konserveringsmedel liknade kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel.

### *Pediatrik 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  $\geq 2$  år och  $< 6$  år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med kombinerad dorzolamid/timolol-formulering med konserveringsmedel givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning av operation, ändrad medicinering eller av andra skäl.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Dorzolamidhydroklorid

Till skillnad från perorala karbanhydrashämmare utövar dorzolamidhydroklorid, när det ges lokalt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av IOP utan störningar i syra-bas-balansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter lokal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter lokal administrering mättes koncentrationerna av dorzolamid och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma, samt karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna. Dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna under kronisk användning som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasma-koncentrationer av fritt dorzolamid bibehålls. Den aktiva modersubstansen bildar en N-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 Duokopt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

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

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Förpackningsstorlekar:

Kartong med en 5 ml flaska.

Kartong med en 10 ml flaska.

Kartong med tre 5 ml flaskor.

Kartong med två 10 ml flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratoires THÉA

12 Rue Louis Blériot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Frankrike

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31096

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22.12.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 21.07.2020

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.11.2022