

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duokopt 20 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 22,25 mg dorzolamidhydroklorid tilsvarende 20 mg dorzolamid, og 6,83 mg timololmaleat tilsvarende 5 mg timolol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning med en pH mellom 5,3 og 5,9 og en osmolalitet på 240-300 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Duokopt er indisert til behandling av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når monoterapi med topikal betablokker ikke er tilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen er 1 dråpe Duokopt i (konjunktivalsekken til) det angrepne øyet (øynene) to ganger daglig.

Dette legemidlet er en steril oppløsning som ikke inneholder konserveringsmiddel.

Pediatrisk populasjon

Effekt av dorzolamid/timolol- kombinasjonsformulering hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Sikkerhet hos barn i alderen 0 til 2 år ikke blitt fastslått. (For informasjon vedrørende sikkerhet hos pediatriske pasienter ≥ 2 og < 6 år, se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Hvis andre øyedråper brukes samtidig, bør Duokopt og det andre preparatet administreres med minst ti minutters mellomrom.

Pasientene bør instrueres om å unngå at flasketuppen berører øyet eller området rundt øyet.

Pasientene bør informeres om at hvis øyedråpene håndteres feil, kan de bli kontaminert med alminnelige bakterier som kan forårsake øyeinfeksjoner. Bruk av kontaminerte oppløsninger kan medføre alvorlige øyeskader og påfølgende synstap.

Pasientene bør instrueres som følger:

Sjekk at forseglingen ikke er brutt før første gangs bruk. Skru deretter av hetten med forseglingen for å åpne flasken.

1. Vask hendene godt før hver bruk, og fjern hetten fra flasketuppen. Unngå å berøre flasketuppen med fingrene.

Hold flasken opp ned og trykk ned flere ganger for å aktivere pumpemekanismen slik at første dråpe kommer ut. Denne prosessen gjøres kun ved første gangs bruk, og er ikke nødvendig ved påfølgende bruk.

2. Sett tommelen på flaskens øvre flik og pekefingeren i bunnen av flasken. Sett langfingeren på flaskens nedre flik. Hold flasken opp ned.

3. Bøy hodet litt bakover og hold flasketuppen loddrett over øyet. Trekk nedre øyelokk litt ned med pekefingeren på den andre hånden. Lommen som dannes kalles nedre konjunktivalsekk. Unngå at flasketuppen berører fingrene eller øynene.

For å dryppe en dråpe i øyets nedre konjunktivalsekk, **press raskt og hardt** på flasken. På grunn av automatisk dosering frisettes nøyaktig én dråpe ved hvert pump.

Hvis ingen dråpe kommer, rist forsiktig på flasken for å fjerne eventuelle tiloversblevne dråper fra flasketuppen. I dette tilfelle gjentas trinn 3.

4. Ved bruk av nasolakrimal okklusjon eller lukking av øyelokkene i 2 minutter reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til en reduksjon i systemiske effekter og en økning i lokal aktivitet.

5. Sett hetten på flasken rett etter bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Duokopt er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor ett eller begge virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- sinusbradykardi, syk sinus syndrom, SA-blokk, andre- eller tredjegrads AV-blokk som ikke kontrolleres med pacemaker, ukontrollert hjertesvikt, kardiogent sjokk
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) eller hyperkloremisk acidose.

Dette er basert på virkestoffene og er ikke unikt for kombinasjonen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter

Selv om det administreres lokalt, absorberes timolol systemisk. På grunn av den betaadrenerge komponenten, timolol, kan samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som ses ved systemisk bruk av betablokkere oppstå. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter administrasjon i øyet er lavere enn ved systemisk administrasjon. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Kardiovaskulære/Respiratoriske reaksjoner

Hjertesykdommer

Hos pasienter med kardiovaskulær sykdom (f.eks. koronarsykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes kritisk, og bruk av andre virkestoffer

overveies. Pasienter med kardiovaskulær sykdom bør observeres for tegn på forverring av slik sykdom samt for bivirkninger.

På grunn av den negative effekten på ledningstiden bør betablokkere gis med forsiktighet til pasienter med førstegrads hjerteblokk.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlige perifere sirkulasjonsforstyrrelser (dvs. alvorlige former av Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Sykdommer i respirasjonsorganer

Respiratoriske reaksjoner, inkludert dødsfall på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma, er rapportert etter bruk av enkelte øyedråper med betablokkere.

Duokopt bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og kun hvis potensiell nytte oppveier potensiell risiko.

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Se pkt. 4.3.

Immunologi og overfølsomhet

Selv om det administreres lokalt, kan dette legemidlet absorberes systemisk. Dorzolamid inneholder en sulfonamidgruppe, som også finnes i sulfonamider. Samme typer bivirkninger som ses ved systemisk administrasjon av sulfonamider kan derfor oppstå ved lokal bruk, inkludert alvorlige reaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Seponer behandlingen hvis det oppstår tegn på alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet.

Lokale bivirkninger i øynene, tilsvarende de som er observert med dorzolamidhydroklorid øyedråper, er sett med dette legemidlet. Det bør vurderes å seponere Duokopt dersom slike reaksjoner oppstår.

Anafylaktiske reaksjoner

Ved bruk av betablokkere kan pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, lettere reagere på gjentatt eksponering for disse allergenene, og muligens ikke respondere på vanlige adrenalindoser som brukes til behandling av anafylaktiske reaksjoner.

Samtidig behandling

Tilleggs effekt av karboanhydrasehemmere

Behandling med karboanhydrasehemmere har vært forbundet med urolithiasis som et resultat av syrebaseforstyrrelser, spesielt hos pasienter med nyrestein i anamnesen. Det er ikke observert syrebaseforstyrrelser med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel, men enkelte tilfeller av urolithiasis er rapportert. Fordi Duokopt inneholder en topikal karboanhydrasehemmer som absorberes systemisk, kan pasienter med nyrestein i anamnesen ha økt risiko for urolithiasis ved bruk av dette legemidlet.

Andre betablokkere

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokade kan bli forsterket når timolol gis til pasienter som allerede behandles med en systemisk betablokker. Responsen hos disse pasientene bør observeres nøye. Bruk av to topikale betablokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Bruk av dorzolamid og orale karboanhydrasehemmere anbefales ikke.

Seponering av behandling

Som med systemiske betablokkere, bør behandlingen seponeres gradvis dersom seponering av timolol øyedråper er nødvendig hos pasienter med koronarsykdom.

Tilleggseffekt av betablokade

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som kan få spontan hypoglykemi eller hos pasienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreose. Brå seponering av betablokkere kan medføre forverring av symptomene.

Kirurgisk anestesi

Øyedråper med betablokkere kan blokkere effekten av systemiske betaagonister, f.eks. adrenalin. Anestesilegen bør informeres om at pasienten behandles med timolol.

Behandling med betablokkere kan forverre symptomer på myasthenia gravis.

Øyeffekter

Pasienter med akutt trangvinkletglaukom trenger annen behandling i tillegg til hypotensive øyemidler. Dette legemidlet har ikke vært undersøkt hos pasienter med akutt trangvinkletglaukom.

Hornhinneødem og irreversibel hornhinnedekompensasjon er rapportert ved bruk av dorzolamid hos pasienter med underliggende kroniske hornhineskader og/eller tidligere intraokulær kirurgi. Pasienter med lave endotelcelletall har økt potensial for å utvikle hornhinneødem. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av Duokopt til disse pasientgruppene.

Koroidalløsning

Koroidalløsning er rapportert ved behandling som hemmer kammervannsproduksjonen (f.eks. timolol, acetazolamid) etter grå stær-operasjoner.

Hornhinnesykdom

Øyedråper med betablokkere kan gi tørre øyne. Pasienter med hornhinnesykdom bør behandles med forsiktighet.

Som ved bruk av andre antiglaukommidler er det hos noen pasienter rapportert redusert respons på timololmaleat øyedråper ved langtidsbehandling. I kliniske studier med 164 pasienter som ble fulgt i minst tre år, er det imidlertid ikke sett noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig intraokulært trykk etter innledende stabilisering.

Kontaktlinsebruk

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter som bruker kontaktlinser.

Idrettsutøvere

Bruk av Duokopt kan gi positive resultater i dopingkontroller.

Pediatrisk populasjon

Se pkt. 5.1.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Duokopt.

I en klinisk studie ble dorzolamid/timololformuleringen brukt samtidig med følgende systemiske legemidler uten tegn på uønskede interaksjoner: ACE-hemmere, kalsiumkanalblokkere, diuretika, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, inkludert acetylsalisylsyre, og hormoner (f.eks. østrogen, insulin, tyroksin).

Det kan oppstå additive effekter med påfølgende hypotensjon og/eller uttalt bradykardi når øyedråper med betablokkere gis sammen med orale kalsiumkanalblokkere, katekolaminsenkende legemidler eller betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika, guanetidin, narkotiske stoffer og monoaminoksidase (MAO)-hemmere.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. nedsatt hjerterefrekvens, depresjon) er rapportert ved kombinasjonsbehandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Selv om dorzolamid/timolol- kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel alene har liten eller ingen effekt på pupillstørrelsen, har bruk av øyedråper med betablokkere sammen med adrenalin av og til medført mydriasis.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika.

Orale betablokkere kan forverre tilbakefall av hypertensjon som kan oppstå ved seponering av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Duokopt bør ikke brukes ved graviditet.

Dorzolamid

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk under graviditet. Hos kaniner har dorzolamid teratogen effekt ved doser som er toksiske for mordyret (se pkt. 5.3).

Timolol

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke vist teratogene effekter, men viser en risiko for intrauterin veksthemming ved oral bruk av betablokkere. I tillegg er tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, respirasjonshemming og hypoglykemi) observert hos nyfødte når betablokkere har vært brukt frem til fødsel. Dersom dette legemidlet brukes frem til fødselen, bør den nyfødte følges nøye opp de første dagene.

Amming

Det er ukjent om dorzolamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det ble observert redusert vektøkning hos avkommet når diegivende rotter fikk dorzolamid.

Betablokkere skilles ut i morsmelk hos mennesker. Imidlertid gir de terapeutiske dosene av timolol i øyedråper sannsynligvis ikke tilstrekkelige mengder i morsmelk til å gi kliniske symptomer på betablokade hos barnet. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2. Dersom behandling med Duokopt er nødvendig, anbefales det ikke å amme.

Fertilitet

Det foreligger data for hvert virkestoff, men ikke for den faste kombinasjonen av dorzolamidhydroklorid og timololmaleat. De terapeutiske dosene av dette legemidlet i øyedråper forventes imidlertid ikke å påvirke fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Duokopt har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. I likhet med andre øyedråper kan drypping medføre forbigående tåkesyn. Pasienten bør ikke kjøre eller bruke maskiner før dette har opphørt.

4.8 Bivirkninger

I en klinisk studie med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering uten konserveringsmiddel samsvarte de observerte bivirkningene med de som tidligere er rapportert for dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel, dorzolamidhydroklorid og/eller timololmaleat.

I kliniske studier er 1035 pasienter behandlet med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel. Omtrent 2,4 % av pasientene avbrøt behandlingen med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel på grunn av lokale øyebivirkninger, og ca. 1,2 % av pasientene avbrøt på grunn av lokale bivirkninger som tyder på allergi eller overfølsomhet (som øyelokksbetennelse og konjunktivitt).

I en sammenlignende dobbeltblindet studie med gjentatt dosering er dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering uten konserveringsmiddel vist å ha tilsvarende sikkerhetsprofil som dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel.

Timolol absorberes til systemisk sirkulasjon. Dette kan gi liknende bivirkninger som ses ved systemisk bruk av betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter administrasjon i øyet er lavere enn ved systemisk administrasjon.

Følgende bivirkninger er rapportert med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering uten konserveringsmiddel eller én av komponentene, i kliniske studier eller etter markedsføring:

Bivirkningene er gruppert etter frekvens som følger: Svært vanlige: ($\geq 1/10$), vanlige: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige: ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne: ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent**
Forstyrrelser i immun-systemet	<u>Dorzolamid/timolol kombinasjons-formulering uten konserverings-middel</u>				tegn og symptomer på systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria, kløe, utslett, anafylaksi	
	<u>Timololmaleat øyedråper, oppløsning</u>				tegn og symptomer på allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria, lokal og generell kløe, utslett,	kløe

					anafylaksi	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>					hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>			depresjon*	søvnløshet*, mareritt*, hukommelsestap	hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	<u>Dorzolamid-hydroklorid</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>		hodepine*		svimmelhet*, parestesi*	
	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>		hodepine *	svimmelhet*, , synkope*	parestesi*, økte tegn og symptomer på myasthenia gravis, nedsatt libido*, cerebrovaskulær hendelse*, cerebral iskemi	
Øye-sykdommer	<u>Dorzolamid/timolol</u> <u>kombinasjons-formulering</u> <u>uten</u> <u>konserverings-middel</u>	svie og stikking	konjunktival injeksjon, tåkesyn, hornhinneerosjon, øyekløe, rennende øyne			
	<u>Dorzolamid-hydroklorid</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>		øyelokksbetennelse*, øyelokksirritasjon*	iridosyklitt*	irritasjon med rødhet*, smerter*, skorpedannelse på øyelokkene*, forbigående nærsynthet (som opphører ved seponering), hornhinneødem*, øyehypotoni*, koroidalløsning (etter grå stæroperasjon)*	følelse av å ha fremmedlegeme i øyet
	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>		tegn og symptomer på øyeirritasjon, inkludert	synsforstyrrelser, inkludert refraksjonse	ptose, dobbeltsyn, koroidalløsning etter grå	kløe, rennende øyne, rødhet, tåkesyn, hornhinneerosjon

			blefaritt*, keratitt*, nedsatt hornhinneføls omhet*, tørre øyne*	ndringer (i noen tilfeller pga. seponering av miotika)*	stæroperasjon * (se pkt. 4.4)	n
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Timololmaleat øyedråper, oppløsning</u>				tinnitus*	
Hjerte- sykdommer	<u>Dorzolamid- hydroklorid øyedråper, oppløsning</u>					palpitasjoner, takykardi
	<u>Timololmaleat øyedråper, oppløsning</u>			bradykardi*	brystsmerter*, hjerterbank*, ødem*, arytmi*, stuvningssvikt *, hjerTESTANS*, hjerTEblokk	AV-blokk, hjerTESvikt
Kar- sykdommer	<u>Dorzolamid- hydroklorid øyedråper, oppløsning</u>					hypertensjon
	<u>Timololmaleat øyedråper, oppløsning</u>				hypotensjon*, klaudikasjon, Raynauds fenomen*, kalde hender og føtter*	
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum	<u>Dorzolamid/ timolol kombinasjons- formulering uten konserverings- middel</u>		sinusitt		kortpustethet, respirasjonssta ns, rhinitt, sjelden bronkospasme	
	<u>Dorzolamid- hydroklorid øyedråper, oppløsning</u>				epistakse*	dyspné
	<u>Timololmaleat øyedråper, oppløsning</u>			dyspné*	bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med tidligere bronkospastis k sykdom)*, respirasjonssta ns, hoste*	
Gastro- intestinale sykdommer	<u>Dorzolamid/ timolol kombinasjons- formulering uten</u>	smaksfo rstyrrels er				

	<u>konserverings-</u> <u>middel</u>					
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>		kvalme*		halsirritasjon, munntørrhet*	
	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>			kvalme*, dyspepsi*	diaré, munntørrhet*	smaksforstyrrels er, magesmerter, oppkast
Hud- og underhuds- sykdommer	<u>Dorzolamid/</u> <u>timolol</u> <u>kombinasjons-</u> <u>formulering</u> <u>uten</u> <u>konserverings-</u> <u>middel</u>				kontaktdermat itt, Stevens- Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse	
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>				utslett*	
	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>				håravfall*, psoriasislike nde utslett eller forverring av psoriasis *	hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>				systemisk lupus erythematosus	myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Dorzolamid/</u> <u>timolol</u> <u>kombinasjons-</u> <u>formulering</u> <u>uten</u> <u>konserverings-</u> <u>middel</u>			urolithiasis		
Lidelser i kjønns- organer og bryst- sykdommer	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>				Peyronies sykdom*, nedsatt libido	seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administras- jonsstedet	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydroklorid</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>		asteni/utmatt else*			
	<u>Timololmaleat</u> <u>øyedråper,</u> <u>oppløsning</u>			asteni/utmatt else*		

*Disse bivirkningene ble også sett med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel etter markedsføring.

****Ytterligere bivirkninger er sett med øyedråper med betablokkere og kan potensielt forekomme med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering uten konserveringsmiddel.**

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data på overdosering hos mennesker, utilsiktet eller ved forsettlig inntak av dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med eller uten konserveringsmiddel.

Symptomer

Det har vært rapportert om utilsiktet overdosering med timololmaleat øyedråper som medførte systemiske effekter tilsvarende de som ses med systemiske betablokkere, slik som svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans. De vanligste tegn og symptomer som kan forventes ved overdosering med dorzolamid er elektrolyttforstyrrelser, utvikling av acidose og eventuelt sentralnervøse effekter.

Det foreligger kun begrenset informasjon om overdosering med dorzolamidhydroklorid hos mennesker, utilsiktet eller ved forsettlig inntak. Søvnighet er rapportert ved oralt inntak. Ved lokalbehandling er følgende rapportert: kvalme, svimmelhet, hodepine, utmattelse, unormale drømmer og dysfagi.

Behandling

Behandlingen bør være symptomatisk og støttende. Serumelektrolyttnivå (særlig kalium) og pH-nivå i blodet bør overvåkes. Undersøkelser har vist at timolol ikke er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika, betablokkere, timolol, kombinasjoner, ATC-kode: S01E D51

Virkningsmekanisme

Duokopt består av to komponenter: dorzolamidhydroklorid og timololmaleat. Begge komponentene senker forhøyet intraokulært trykk ved å redusere kammervannsekresjonen, men ved forskjellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid er en potent hemmer av human karboanhydrase II. Hemming av karboanhydrase i øyets ciliære prosesser reduserer kammervannsekresjonen, antagelig ved å hemme dannelse av bikarbonationer med påfølgende reduksjon av natrium- og væsketransport. Timololmaleat er en ikke-selektiv betablokker. Den eksakte virkningsmekanismen for timololmaleat med hensyn til å senke intraokulært trykk er foreløpig ikke klarlagt, men en fluoresceinstudie og tonografistudier indikerer at hovedeffekten kan relateres til redusert produksjon av kammervann. I noen studier ble imidlertid en svak økning av avløpet også observert. Kombinasjon av disse to virkestoffene medfører en ytterligere reduksjon av det intraokulære trykket (IOP) sammenlignet med enkeltkomponentene gitt alene.

Etter topikal administrasjon reduserer Duokopt forhøyet intraokulært trykk enten det er forbundet med glaukom eller ikke. Forhøyet intraokulært trykk er en viktig risikofaktor i patogenesen ved

synsnerveskade og tap av synsfelt ved glaukom. Dette legemidlet reduserer intraokulært trykk uten de vanlige miotiske bivirkningene som nattblindhet, akkomodasjonsspasmer og pupillsammentrekning.

Duokopt er øyedråper, oppløsning uten konserveringsmiddel som leveres i en flerdoseflaske med en pumpe.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

I kliniske studier med en varighet opp til 15 måneder hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon der kombinasjonsbehandling ble ansett som egnet, ble den IOP-senkende effekten av dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel gitt 2 ganger daglig (morgen og kveld) sammenlignet med 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid gitt hver for seg og samtidig. Både ubehandlede pasienter og pasienter som var utilstrekkelig kontrollert på timolol monoterapi deltok. De fleste pasientene fikk lokal monoterapi med betablokker før inklusjon i studien. I en analyse av de kombinerte studiene var den IOP-senkende effekten av dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel 2 ganger daglig større enn ved monoterapi med 2 % dorzolamid 3 ganger daglig eller 0,5 % timolol 2 ganger daglig. Den IOP-senkende effekten av dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel 2 ganger daglig var ekvivalent med samtidig behandling med dorzolamid 2 ganger daglig og timolol 2 ganger daglig. Den IOP-senkende effekten av dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel 2 ganger daglig ble vist ved forskjellige tidspunkter i løpet av dagen, og effekten vedvarte ved langtidsbehandling.

En dobbeltblindet, parallellgruppestudie med aktiv kontrollbehandling hos 261 pasienter med forhøyet intraokulært trykk ≥ 22 mmHg i ett eller begge øyne, viste at dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering uten konserveringsmiddel hadde en IOP-senkende effekt ekvivalent med dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel. Sikkerhetsprofilen til dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering uten konserveringsmiddel tilsvarte den til dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel.

Pediatrisk populasjon

Det er gjennomført en 3 måneders kontrollert studie med primært mål å dokumentere sikkerheten av 2 % dorzolamidhydroklorid øyedråper, oppløsning hos barn under 6 år. I en åpen fase av studien ble dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel gitt til 30 pasienter mellom 2 og 6 år med utilstrekkelig kontrollert IOP ved monoterapi med dorzolamid eller timolol. Effekt hos disse pasientene har ikke fastslått. I denne lille pasientgruppen ble dorzolamid/timolol-kombinasjonsformulering med konserveringsmiddel gitt 2 ganger daglig generelt godt tolerert, og 19 pasienter fullførte behandlingen, mens 11 pasienter avsluttet behandlingen på grunn av kirurgisk inngrep, endring i medikamentell behandling eller av andre årsaker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dorzolamidhydroklorid

I motsetning til oral bruk av karboanhydrasehemmere, medfører lokalbehandling med dorzolamidhydroklorid at virkestoffet utøver sin effekt direkte på øyet ved betydelig lavere doser og derfor gir mindre systemisk eksponering. I kliniske studier resulterte dette i en reduksjon i IOP uten syre-base- eller elektrolyttforstyrrelsene som kjennetegner orale karboanhydrasehemmere.

Dorzolamid når systemisk sirkulasjon ved lokalbehandling. For å vurdere potensialet for systemisk karboanhydrasehemming som følge av lokalbehandling, ble virkestoff- og metabolittkonsentrasjon i røde blodlegemer og plasma, samt karboanhydrasehemming i røde blodlegemer målt. Ved langtidsbruk akkumuleres dorzolamid i røde blodlegemer som følge av selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave konsentrasjoner av fritt virkestoff i plasma opprettholdes. Modersubstansen omdannes til en enkel N-desetylm metabolitt som hemmer CA-II i mindre grad enn modersubstansen, men i tillegg hemmer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i røde blodlegemer, hvor den primært bindes til CA-I. Dorzolamid bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 33

%). Dorzolamid utskilles hovedsakelig uforandret i urin. Metabolitten utskilles også i urin. Etter avsluttet behandling skilles dorzolamid ikke-lineært ut av røde blodlegemer, noe som medfører et innledende raskt fall i konsentrasjonen av virkestoff, fulgt av en mer langsom eliminasjonsfase med en halveringstid på ca. fire måneder.

Når dorzolamid ble gitt oralt for å simulere maksimal systemisk eksponering etter langtidsbruk av øyedråper, ble steady state nådd innen 13 uker. Ved steady state var det nesten ikke fritt virkestoff eller metabolitt i plasma, og CA-hemming i røde blodlegemer var mindre enn det som antas å være nødvendig for en farmakologisk påvirkning av nyrefunksjon eller respirasjon. Lignende farmakokinetiske resultater ble observert etter langtidsbruk av topikal administrasjon av dorzolamidhydroklorid øyedråper. Noen eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance 30-60 ml/minutt) hadde imidlertid høyere metabolittkonsentrasjon i røde blodlegemer, men det var ingen relevante forskjeller i karboanhydrasehemming og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger som kunne knyttes direkte til dette funnet.

Timololmaleat

Den systemiske eksponeringen av timolol ble bestemt i en studie av plasmakonsentrasjonen av virkestoff hos seks personer etter bruk av 0,5 % timololmaleat øyedråper, oppløsning 2 ganger daglig. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon var 0,46 ng/ml etter morgendosen og 0,35 ng/ml etter kveldsdosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Enkeltkomponentenes okulære og systemiske sikkerhetsprofil er godt kjent.

Dorzolamid

Hos kaniner som fikk dorzolamid i doser som var toksiske for mordyret og forbundet med metabolsk acidose, ble det sett misdannelser i ryggvirvlene.

Timolol

Dyrestudier har ikke vist teratogen effekt.

Det er heller ikke sett øyebivirkninger hos dyr topikalt behandlet med øyedråper, oppløsning med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat eller med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat gitt samtidig. Det ble ikke vist mutagent potensiale i *in vitro*- og *in vivo*-studier med enkeltkomponentene. Det forventes derfor ingen signifikant fare for mennesker ved terapeutiske doser av Duokopt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hydroksyetylcellulose
Mannitol (E421)
Natriumsitrat (E331)
Natriumhydroksid (E524) til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning av flasken: 2 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml (minst 125 dråper uten konserveringsmiddel) eller
10 ml (minst 250 dråper uten konserveringsmiddel) flerdoseflaske (HDPE) med en pumpe med ergonomisk utforming og hette med forsegling.

Pakningsstørrelser:

En eske med en 5 ml flaske.

En eske med en 10 ml flaske.

En eske med tre 5 ml flasker.

Tre esker med en 5 ml flaske pakket med folie.

En eske med to 10 ml flasker.

To esker med en 10 ml flaske pakket med folie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LABORATOIRES THÉA

12, Rue Louis Bleriot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9254

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.07.2014

Dato for siste fornyelse: 07.07.2019

10. OPPDATERINGSDATO

14.12.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens Legemiddelverk.