

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml av øyedråper, oppløsning inneholder 20 mg dorzolamid (som hydroklorid) og 5 mg timolol (som maleat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver ml av øyedråper, oppløsning inneholder 0,075 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Klar, lett viskøs, fargeløs vandig oppløsning.

Øyedråpeoppløsningen har en pH mellom 5,4 og 5,8 og en osmolalitet på 242 til 323 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Administrasjonsmåte

1. Forseglingen på flaskehalsen må være ubrutt før legemiddelet brukes for første gang. Avstand mellom flasken og korken er normalt for en uåpnet flaske.
2. Korken på flasken skal tas av.
3. Pasientens hode må bøyes bakover og det nedre øyelokket trekkes ned for å danne en lomme mellom øyelokket og øyet.
4. Flasken skal snus og klemmes til en enkelt dråpe blir dispensert i øyet. ØYET ELLER ØYELOKKET MÅ IKKE BERØRES MED TUPPEN AV FLASKEN.
5. Trinn 3 og 4 gjentas med det andre øyet hvis det er nødvendig.

6. Korken settes på igjen og flasken lukkes rett etter bruk.

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.

Pediatriisk populasjon

Effekt hos pediatriiske pasienter har ikke blitt fastslått. Sikkerhet hos pediatriiske pasienter under to år har ikke blitt fastslått. (For informasjon om sikkerhet hos pediatriiske pasienter ≥ 2 og < 6 år, se pkt. 5.1).

4.3 Kontraindikasjoner

Dorlatim er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffene, sulfonamider 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, åpenbar hjertesvikt, kardiogent sjokk
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) eller hyperkloremisk acidose.

De overnevnte er basert på virkestoffene og er ikke unikt for kombinasjonen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulære/Respiratoriske reaksjoner

Som andre topisk administrerte oftalmiske legemidler, 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.

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. Dorlatim 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.

Immunologi og overfølsomhet

Som for andre topisk administrerte oftalmiske legemidler, kan dette legemidlet absorberes systemisk. Virkestoffet dorzolamid inneholder en sulfonamidgruppe. Samme typer bivirkninger som ses ved systemisk administrasjon av sulfonamider kan derfor oppstå ved bruk i øyet, 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 den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol. Det bør vurderes å seponere Dorlatim dersom slike reaksjoner oppstår.

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

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 topiske 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.

Tilleggs effekt 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.

Hornhinnesykdom

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

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.

Tilleggs effekter av karboanhydrasehemmere

Behandling med perorale karboanhydrasehemmere har vært forbundet med urolithiasis som et resultat av syre-baseforstyrrelser, spesielt hos pasienter med nyrestein i anamnesen. Selv om det ikke er observert syre-baseforstyrrelser med den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol, er enkelte tilfeller av urolithiasis

rapportert. Fordi Dorlatim inneholder en topisk karboanhydrasehemmer som absorberes systemisk, kan pasienter med nyrestein i anamnesen ha økt risiko for urolithiasis ved bruk av Dorlatim.

Andre

Pasienter med akutt trangvinklet glaukom trenger annen behandling i tillegg til hypotensive øyemidler. Den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol har ikke vært undersøkt hos pasienter med akutt trangvinklet glaukom.

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 Dorlatim til disse pasientgruppene. Koroidalløsning er rapportert ved behandling som hemmer kammervannsproduksjonen (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtrasjonskirurgi.

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.

Pediatrisk populasjon:

Se pkt. 5.1.

Dorlatim inneholder benzalkoniumklorid

Dette legemidlet inneholder 0,075 mg benzalkoniumklorid i hver ml av øyedråper, oppløsning. Dette tilsvarer 0,375 mg/5 ml. Benzalkoniumklorid kan absorberes av myke kontaktlinser og kan føre til at fargen på kontaktlinse endres. Du bør derfor fjerne kontaktlinse før du bruker dette legemidlet og vente i 15 minutter før linsene settes inn igjen. Benzalkoniumklorid kan forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol.

I en klinisk studie ble den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol 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 Dorlatim 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

Dorlatim 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 Dorlatim 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. Terapeutiske dosene av timolol i øyedråper gir 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 Dorlatim er nødvendig, anbefales det ikke å amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier som undersøker påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Mulige bivirkninger som for eksempel tåkesyn kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil og/eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier har de observerte bivirkningene for den faste kombinasjonen vært konsistente med de som tidligere er rapportert med dorzolamidhydroklorid og/eller timololmaleat. I kliniske studier ble 1035 pasienter behandlet med den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol. Omtrent 2,4 % av alle pasientene avbrøt behandlingen med den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol på grunn av lokale øyebivirkninger, ca. 1,2 % av alle pasientene avbrøt på grunn av lokale bivirkninger som tyder på allergi eller overfølsomhet (som øyelokksbetennelse og konjunktivitt).

I likhet med andre topisk påførte oftalmiske legemidler, absorberes timolol i den systemiske sirkulasjonen. 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 den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol eller en av dets komponenter, enten i kliniske studier eller etter markedsføring:

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 $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent**
Forstyrrelser i immunsystemet	Dorzolamidhydr oklorid/timolol maleat øyedråper, oppløsning				tegn og symptomer på systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria, kløe, utslett, anafylaksi	
	Timololmaleat øyedråper, oppløsning				tegn og symptomer på allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria, lokal og generell kløe, anafylaksi	kløe
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Timololmaleat øyedråper, oppløsning					hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Timololmaleat øyedråper, oppløsning			depresjon*	søvnløshet*, mareritt*, hukommelsestap	hallusinasjoner§
Nevrologiske sykdommer	Dorzolamidhydr oklorid øyedråper, oppløsning		hodepine*		svimmelhet*, parestesi*	
	Timololmaleat øyedråper, oppløsning		hodepine*	svimmelhet*, synkope*	parestesi*, økte tegn og symptomer på myasthenia gravis, nedsatt libido*, cerebrovaskulær hendelse*,	

					cerebral iskemi	
Øyesykdommer	Dorzolamidhydr oklorid/timolol maleat øyedråper, oppløsning	svie og stikking	konjunktival injeksjon, tåkesyn, hornhinneerosjon, øyekløe, rennende øyne			
	Dorzolamidhydr oklorid øyedråper, oppløsning		øyelokksbetennelse*, øyelokksirritasjon*	iridosyklitt*	irritasjon med rødhet*, smerter*, skorpedannelse på øyelokkene*, forbigående nærsynthet (som opphører ved seponering), hornhinneødem*, øyehypotoni*, koroidalløsning (etter grå stæroperasjon)*	
	Timololmaleat øyedråper, oppløsning		tegn og symptomer på øyeirritasjon, inkludert blefaritt*, keratitt*, nedsatt hornhinnefølsomhet*, tørre øyne*	synsforstyrrelser, inkludert refraksjonsendringer (i noen tilfeller pga. seponering av miotika)*	ptose, dobbeltsyn, koroidalløsning etter grå stæroperasjon* (se pkt. 4.4)	kløe, rennende øyne, rødhet, tåkesyn, hornhinneerosjon
Sykdommer i øre og labyrint	Timololmaleat øyedråper, oppløsning				tinnitus*	
Hjertesykdommer	Timololmaleat øyedråper, oppløsning			bradykardi*	brystsmerter*, hjertebank*, ødem*, arytmi*, stuvningssvikt*, hjertestans*, hjerteblokk	AV-blokk, hjertesvikt
	Dorzolamidhydr oklorid øyedråper, oppløsning					palpitasjoner
Karsykdom	Timololmaleat				hypotensjon*,	

mer	øyedråper, oppløsning				klaudikasjon, Raynauds fenomen*, kalde hender og føtter*	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dorzolamidhydr oklorid/timolol maleat øyedråper, oppløsning		sinusitt		kortpustethet, respirasjonsstans, rhinitt, sjelden bronkospasme	
	Dorzolamidhydr oklorid øyedråper, oppløsning				epistakse*	
	Timololmaleat øyedråper, oppløsning			dyspné*	bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med tidligere bronkospastisk sykdom)*, respirasjonsstans, hoste*	
Gastrointestinale sykdommer	Dorzolamidhydr oklorid/timolol maleat øyedråper, oppløsning	smaksforstyrrelser				
	Dorzolamidhydr oklorid øyedråper, oppløsning		kvalme*		halsirritasjon, munntørrehet*	
	Timololmaleat øyedråper, oppløsning			kvalme*, dyspepsi*	diaré, munntørrehet*	smaksforstyrrelser, magesmerter, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Dorzolamidhydr oklorid/timolol maleat øyedråper, oppløsning				kontaktdermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse	
	Dorzolamidhydr oklorid øyedråper, oppløsning				utslett*	
	Timololmaleat				håravfall*,	hudutslett

	øyedråper, oppløsning				psoriasislignende utslett eller forverring av psoriasis *	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Timololmaleat øyedråper, oppløsning				systemisk lupus erythematosus	myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Dorzolamidhydr oklorid/timolol maleat øyedråper, oppløsning			urolithiasis		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Timololmaleat øyedråper, oppløsning				Peyronies sykdom*, nedsatt libido	seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Dorzolamidhydr oklorid øyedråper, oppløsning		asteni/utmattelse*			
	Timololmaleat øyedråper, oppløsning			asteni/utmattelse*		

*Disse bivirkningene ble også sett med den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol etter markedsføring.

**Ytterligere bivirkninger er sett med øyedråper med betablokkere og kan potensielt forekomme med den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol

§Bivirkninger sett med timolol.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data på overdosering hos mennesker, utilsiktet eller ved forsettlig inntak av den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol.

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

Dorlatim 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 dannelsen 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 topisk administrasjon reduserer Dorlatim 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. Dorlatim reduserer intraokulært trykk uten de vanlige miotiske bivirkningene som nattblindhet, akkomodasjonsspasmer og pupillesammentrekning.

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 den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol 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 den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol 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 den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol 2 ganger daglig var ekvivalent med samtidig behandling med dorzolamid 2 ganger daglig og timolol 2 ganger daglig. Den IOP-senkende effekten av den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol 2 ganger daglig ble vist ved forskjellige tidspunkter i løpet av dagen, og effekten vedvarte ved langtidsbehandling.

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 den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol 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 den faste kombinasjonen av dorzolamid og timolol 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 karboanhydrasehemmere gitt oralt, fører topisk administrering av dorzolamidhydroklorid til at legemidlet virker direkte på øyet ved betydelig lavere doser og derfor med mindre systemisk eksponering. I kliniske studier resulterte dette i en reduksjon i IOP uten syre-baseforstyrrelser eller endringer i elektrolyttforhold, som ses for perorale karboanhydrasehemmere.

Etter topisk administrering når dorzolamid systemisk sirkulasjon. For å vurdere potensialet for systemisk karboanhydrasehemming som følge av topisk administrering, ble konsentrasjonen av virkestoff og metabolitter i røde blodlegemer og plasma, samt karboanhydrasehemming i røde blodlegemer målt. Etter vedvarende bruk akkumuleres dorzolamid i røde blodlegemer på grunn av selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave konsentrasjoner av fritt virkestoff i plasma opprettholdes. Modersubstansen omdannes til en enkel N-desetylmetabolitt, 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 primært uforandret i urinen. Metabolitten utskilles også i urinen. Når behandlingen stoppes, skilles dorzolamid ikke-lineært ut av røde blodlegemer, noe som resulterer i et raskt fall i konsentrasjonen av virkestoffet i starten, etterfulgt av en mer langsom eliminasjonsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid ble gitt oralt for å simulere den maksimale systemiske eksponeringen etter langvarig topisk administrasjon i øyet, 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 å oppnå en farmakologisk effekt på nyrefunksjonen eller respirasjon. Lignende farmakokinetiske resultater ble observert etter vedvarende topisk administrering av dorzolamidhydroklorid. Noen eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance 30-60 ml/minutt) hadde imidlertid høyere metabolittkonsentrasjoner 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 for timolol ble bestemt i en studie hvor plasmakonsentrasjonen av virkestoff ble målt hos 6 personer etter administrering av 0,5 % timololmaleat øyedråper 2 ganger daglig. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon var 0,46 ng/ml etter morgendosen og 0,35 ng/ml etter kveldsdosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen for hvert av virkestoffene 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 hos avkommet.

Timolol

Det er ikke vist noen teratogen effekt i dyrestudier.

Det er heller ikke sett noen okulære bivirkninger hos dyr behandlet topisk med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat øyedråper, oppløsning eller med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat gitt samtidig. Det ble ikke vist potensiell mutagen effekt i *in vitro* og *in vivo*-studier med hver av virkestoffene. Derfor forventes det ingen signifikant risiko for sikkerhet hos mennesker med terapeutiske doser av Dorlatim.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)

Natriumsitrat (for justering av pH)

Hydroksyetylcellulose

Natriumhydroksid (for justering av pH)

Benzalkoniumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter første åpning av flasken: 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dorlatim er pakket i en hvit, ugjennomsiktig MDPE-flaske med en LDPE-dråpespiss og en HDPE-hette med forseglingsring.

Pakningsstørrelser:

1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 3 x 5 ml, 4 x 5 ml eller 6 x 5 ml flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

24-16216

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.06.2024

10. OPPDATERINGSDATO

28.06.2024