

 19. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Duokopt, øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28576

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Duokopt

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 En ml indeholder 22,25 mg dorzolamidhydrochlorid svarende til 20 mg dorzolamid og 6,83 mg timololmaleat svarende til 5 mg timolol.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar farveløs til let gullig opløsning med en pH på 5,3-5,9 og en osmolaritet på 240-300 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Duokopt er indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når topisk beta-blokker monoterapi ikke er sufficient.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er en dråbe Duokopt i (konjunktivalsækken) i de(t) berørte øje(ne) to gange daglig.

Dette lægemiddel er en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmiddel.

*Pædiatrisk population*

Kombinationen dorzolamid/timolols virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt.

Sikkerhed hos børn i alderen 0 til 2 år er ikke fastslået. (For information om sikkerhed hos patienter ≥ 2 år og < 6 år se pkt. 5.1).

Administration

Hvis et andet topisk oftalmologisk præparat anvendes, bør Duokopt og det andet præparat administreres med mindst 10 minutters mellemrum.

Patienter bør instrueres i at undgå berøring af øjet eller øjenomgivelser med spidsen af beholderen.

Patienter bør også instrueres i, at øjendråber, hvis de håndteres forkert, kan blive kontamineret af almindelige bakterier, som er kendt for at forårsage øjeninfektioner. Alvorlige skader på øjet og deraf følgende tab af synet kan blive resultatet af brug af kontaminerede opløsninger.

Patienten bør instrueres i følgende

Før du bruger medicinen første gang, skal du sikre dig, at den forseglede sikkerhedshætte er ubrudt. Skru herefter sikkerhedshætten af for at åbne flasken.

1. Vask altid hænderne grundigt før brug, og fjern hætten fra flaskespidsen. Du skal undgå at røre flaskespidsen med fingrene.

Vend flasken på hovedet og tryk flere gange for at aktivere pumpen, indtil du kan se den første dråbe. Dette er kun noget du skal gøre den allerførste gang. Det er ikke nødvendigt at gøre det næste gang.

1. Placer tommelfingeren på tappen øverst på flasken og pegefingeren i bunden af flasken. Placer desuden langfingeren på den anden tap i bunden af flasken. Vend flasken på hovedet.
2. Bøj hovedet lidt tilbage og hold flaskespidsen lodret over øjet. Træk det nederste øjenlåg nedad med pegefingeren på den anden hånd. Dette område i øjet hedder den nedre konjunktivalsæk. Flaskespidsen må ikke røre ved fingre eller øjne.

**Tryk kort og fast** på flasken for at dryppe en dråbe i den nedre konjunktivalsæk i de(t) berørte øje (øjne). På grund af den automatisk dosering på flasken frigives der en dråbe ved hvert tryk.

Hvis der ikke kommer nogen dråbe forsigtigt ryste flasken for at fjerne eventuelle efterladenskaber dråber fra flaskespidsen. I dette tilfælde gentages trin 3.

1. Når der anvendes nasolacrimal okklusion, eller når øjenlågene lukkes i 2 minutter, reduceres den systemiske absorption. Dette kan resultere i et fald i systemiske bivirkninger og en stigning i lokal aktivitet.
2. Sæt beskyttelseshætten på flaskespidsen straks efter brug.

**4.3 Kontraindikationer**

Duokopt er kontraindiceret til patienter med:

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Reaktiv luftvejssygdom, inklusive astma bronkiale eller astma bronkiale i anamnesen, eller svær, kronisk, obstruktiv lungesygdom.
* Sinusbradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok grad II eller III, der ikke kontrolleres med pacemaker, åbenlyst hjertesvigt, kardiogent shock.
* Svær nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min) eller hyperkloræmisk acidose.

Ovennævnte er baseret på de enkelte komponenter og er ikke unikt for kombinationen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Systemiske virkninger

Selvom timolol administreres topikalt absorberes det systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger forekomme, som ses ved systemiske beta-blokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For reduktion af systemisk absorption se pkt. 4.2.

Kardiovaskulære/respiratoriske reaktioner

*Hjertesygdomme*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og patienter i hypotensionsbehandling bør behandling med beta-blokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre aktive substanser bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære sygdomme bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og bivirkninger.

På grund af dets negative effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

*Vaskulære sygdomme*

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/-sygdomme (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

*Respiratoriske sygdomme*

Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmologiske beta-blokkere.

Duokopt bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Leverinsufficiens

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens og bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Nyreinsufficiens

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens og bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Immunologi og overfølsomhed

Selvom dette lægemiddel administreres topikalt absorberes det systemisk.

Dorzolamid indeholder et sulfonamidgruppe, som også forekommer i sulfonamider.

Derfor kan samme type af bivirkninger, der ses ved systemisk administration af sulfonamider, opstå ved topisk applikation, inklusive alvorlige reaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Hvis der opstår tegn på alvorlige reaktioner eller overfølsomhed, seponeres brugen af dette produkt.

Lokale bivirkninger i øjnene svarende til de, der er rapporteret i forbindelse med brug af dorzolamidhydrochlorid øjendråber, er set ved brug af dette lægemiddel. Hvis sådanne reaktioner observeres, bør det overvejes at seponere behandling med Duokopt.

*Anafylaktiske reaktioner*

Under behandling med betablokkere kan patienter, med atopi eller svær anafylaksi over for forskellige allergener i anamnesen, reagere kraftige på gentaget eksponering for sådanne allergener og ikke respondere på den typiske dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

Samtidig behandling

*Yderligere virkninger ved carboanhydrasehæmning*

Behandling med orale carboanhydrasehæmmere er blevet forbundet med urolithiasis som følge af ubalancer i syre-base-forholdet, især hos patienter med calculus renis i anamnesen. Selvom der ikke er observeret ubalancer i syre-base-forholdet ved brug af den konserverede kombination af dorzolamid og timolol, er der rapporteret om sjældne tilfælde af urolithiasis. Eftersom Duokopt indeholder en topisk carboanhydrasehæmmer, der absorberes systemisk, kan patienter med calculus renis i anamnesen have en øget risiko for urolithiasis, mens dette lægemiddel bruges.

*Andre betablokkere*

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk betablokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk beta-blokker.

Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale betaadrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dorzolamid og orale carboanhydrasehæmmere anbefales ikke.

*Seponering af behandling*

Som med systemiske beta-blokkere bør seponering af behandling foregå gradvist, hvis seponering af oftalmologisk timolol er nødvendig hos patienter med koronar hjertesygdom.

Yderligere effekt af beta-blokade

*Hypoglykæmi/diabetes*

Beta-blokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet beta-blokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Beta-blokkere kan også maskere tegn på hyperthyreoidisme. Abrupt seponering af behandling med beta-blokkere kan forværre symptomerne.

*Anæstesi ved kirurgi*

Beta-blokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske beta-agonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

Behandling med beta-blokkere kan forværre symptomerne på myastenia gravis.

Okulære virkninger

Behandling af patienter med akut snævervinklet glaukom kræver terapeutiske interventioner ud over okulære hypotensive lægemidler. Lægemidlet har ikke været undersøgt hos patienter med akut snævervinklet glaukom.

Der er rapporteret kornealt ødem og irreversibel korneal dekompensation hos patienter med allerede eksisterende kronisk korneadefekt og/eller intraokulær operation i anamnesen under behandling med dorzolamid. Der er øget risiko for udvikling af kornealt ødem hos patienter med lavt antal endotelceller. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Duokopt til denne gruppe patienter.

*Choroidalløsning*

Choroidalløsning har været rapporteret ved samtidig administration af vandig tryksænkende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

*Korneale sygdomme*

Oftalmologiske β-blokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

Som ved brug af andre antiglaukommidler er der hos nogle patienter rapporteret formindsket respons på oftalmologisk timololmaleat efter langvarig behandling. Imidlertid er der i kliniske undersøgelser, hvor 164 patienter er fulgt i mindst 3 år, ikke set nogen signifikant forskel i det gennemsnitlige intraokulære tryk efter initial stabilisering.

Brug af kontaktlinser

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter, der bruger kontaktlinser.

Sportsudøvere

Brug af Duokopt kan medføre positive resultater i dopingkontrol.

Pædiatrisk population

Se pkt. 5.1.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Specifikke interaktionsundersøgelser med andre lægemidler er ikke udført med Duokopt.

I kliniske undersøgelser har dette lægemiddel, uden tegn på bivirkninger, været brugt samtidig med følgende systemiske lægemiddelstoffer: ACE-hæmmere, calcium kanalblokkere, diuretika, nonsteroide antiinflammatorika, herunder acetylsalisylsyre og hormoner (f.eks. østrogen, insulin og thyroxin).

Effekterne er potentielt additive med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere med orale calcium kanalblokkere, katekolamin-depleterende lægemidler eller beta-adrenerge blokerende lægemidler, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika, guanethidin, narkotika eller monoaminooxidase (MAO)-hæmmere.

Forstærket systemisk beta-blokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6 hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Skønt kombineret dorzolamid/timolol konserveret formulering alene har en lille eller ingen effekt på pupilstørrelsen, er mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinefrine) lejlighedsvis rapporteret.

Beta-blokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

Orale beta-adrenerge blokerende lægemidler kan forværre den tilbagevenden hypertension, som kan opstå ved seponering af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Duokopt bør ikke anvendes under graviditet.

*Dorzolamid*

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data for brug af dorzolamid hos gravide kvinder. Hos kaninafkom havde dorzolamid teratogenetisk virkning, når moderen fik toksiske doser dorzolamid (se pkt. 5.3).

*Timolol*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af timolol hos gravide. Timolol bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når betablokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos nyfødte, når beta-blokkere har været administreret frem til fødslen. Hvis Duokopt administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første levedage.

Amning

Det vides ikke, om dorzolamid udskilles i modermælk. Hos diegivende rotter, der fik dorzolamid, sås der formindsket vægtøgning hos afkommet.

Betablokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det ikke sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2. Hvis behandling med Duokopt er påkrævet, anbefales amning ikke.

Fertilitet

Der foreligger data for begge aktive stoffer men ikke for kombinationen dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. Ved terapeutiske doser i øjendråber forventes der imidlertid ingen effekt på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser med henblik på indvirkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Duokopt påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I lighed med andre øjendråber kan inddrypning af øjendråber medføre sløret syn. Patienten må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før dette er forsvundet.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske undersøgelser med kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel har bivirkningerne været i overensstemmelse med dem, der har været rapporteret for dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat.

1035 patienter har været behandlet med kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel i kliniske undersøgelser. Ca. 2,4 % af patienterne afbrød behandlingen med lægemidlet på grund af lokale okulære bivirkninger; ca. 1,2 % af alle patienter afbrød behandlingen på grund af lokale bivirkninger fremkaldt af allergi eller overfølsomhed (såsom øjenlågsinflammation og konjunktivitis).

I en gentagen dosis, dobbelt-maskeret, kontrolleret undersøgelse viste kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel identisk sikkerhedsprofil som kombineret dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel.

Timolol absorberes i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration.

Følgende bivirkninger er rapporteret med kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel eller et af indholdsstofferne enten under kliniske undersøgelser eller efter markedsføring:

*Bivirkningerne er opstillet efter følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000). Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorganklasse (MedDRA) | Formulering | Megetalmindelig | Almindelig | Ikkealmindelig | Sjælden | Ikke kendt\*\* |
| Immunsystemet | Kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  |  |  | Tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Tegn og symptomer på allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, lokal og generaliseret udslæt, anafylaksi | Pruritus |
| Metabolisme og ernæring | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Depression\* | Insomni\*, mareridt\*, hukommelsestab | Hallucinationer |
| Nervesystemet | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Hovedpine\* |  | Svimmelhed\*, paræstesi\* |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | Hovedpine\* | Svimmelhed\*, synkope\* | Paræstesi\*, stigning i tegn og symptomer på myasthenia gravis, nedsat libido\*, cerebrovaskulær hændelse\*, cerebral iskæmi |  |
| Øjne | Kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel | Brænden og svien | Conjunktival infektion, sløret syn, korneal erosion, øjenkløe, tåreflåd |  |  |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Øjenlågsinflammation\*, øjenlågsirritation\* | Iridocyclitis\* | Irritation herunder rødme\*, smerte\*, skorpedannelse på øjenlågene\*, forbigående myopi (som resolverer ved seponering), kornealt ødem\*, okulær hypotoni\*, choroidalløsning (efter filtrationskirurgi)\* | Følelse af fremmedlegeme i øjet |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | Tegn og symptomer på okulær irritation inklusive blefaritis\*, keratitis\*, nedsat følsomhed i cornea, og tørre øjne\*  | Synsforstyrrelser inklusive refraktive ændringer (i nogle tilfælde pga. seponering af miotisk behandling)\* | Ptose, diplopi, choroidalløsning efter filtrationskirurgi\* (se pkt. 4.4)  | Kløe, tåreflåd, rødme, sløret syn, korneal erosion |
| Øre og labyrint | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Tinnitus\* |  |
| Hjerte | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Palpitationer, takykardi |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Bradykardi\* | Brystsmerter\*, palpitationer\*, ødem\*, arytmi\*, kronisk hjerteinsufficiens\*, hjertestop\*, hjerteblok | Atrioventrikulært blok, hjertesvigt |
| Vaskulære sygdomme | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Hypertension |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Hypotension\*, klaudikation, Raynaud's fænomen\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  | Sinusitis |  | Åndenød, respirationsinsufficiens, rhinitis, sjælden bronkospasmer  |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | Epistaxis\* |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Dyspnø\* | Bronkospasmer (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom)\*, respirationsinsufficiens, hoste\* |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel | Dysgeusi |  |  |  |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Kvalme\* |  | Halsirritation, tør mund\* |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Kvalme\*, dyspepsi\* | Diarré, tør mund\*,  | Dysgeusi, mavesmerter, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  |  |  | Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |  |
|  | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | Udslæt\* |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Alopecia\*, psoriasislignende udslæt eller forværring af psoriasis\* | Hududslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Systemisk lupus erythematosus | Myalgi |
| Nyrer og urinveje | Kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel |  |  | Urolithiasis |  |  |
| Det reproduktive system og mammae | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Peyronies sygdom\*, nedsat libido | Seksuel dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Asteni/træt­hed\* |  |  |  |
|  | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | Asteni/træthed\* |  |  |

\* Disse bivirkninger blev også observeret for kombineret dorzolamid/timolol konserveret formulering efter markedsføring.

\*\* Yderligere bivirkninger set med oftalmologiske betablokkere, som potentielt kan forekomme med kombineret dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen data fra mennesker med hensyn til overdosering ved uheld eller forsætlig indtagelse af kombineret dorzolamid/timolol med eller uden konserveringsmiddel.

Symptomer

Der har været rapporter om utilsigtet overdosering med timololmaleat-øjendråber resulterende i systemiske virkninger svarende til dem, der ses ved systemisk beta-adrenerge blokerende lægemidler, såsom svimmelhed, hovedpine, kortåndethed, bradykardi, bronkospasme og hjertestop. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering med dorzolamid er elektrolytforstyrrelser, udvikling af acidotisk tilstand og mulige indvirkninger på centralnervesystemet.

Der findes kun beskeden information vedrørende utilsigtet eller tilsigtet human overdosering med dorzolamidhydrochlorid. Der er rapporteret døsighed ved oral indtagelse. Ved topisk anvendelse er følgende rapporteret: Kvalme, svimmelhed, hovedpine, træthed, abnorme drømme og dysfagi.

Behandling

Behandling bør være symptomatisk og understøttende. Serumelektrolytniveau (især kalium) og blod-pH-niveau bør monitoreres. Undersøgelser har vist, at timolol ikke er umiddelbart dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaukompræparater og miotika, beta receptorblokerende øjenmidler, timolkombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Duokopt består af to komponenter: Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. Hver af de to komponenter nedsætter forhøjet intraokulært tryk ved at reducere kammervæske­sekretionen, men ved forskellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydrochlorid er en potent hæmmer af human carboanhydrase II. Inhibering af carboanhydrase i øjets ciliare processer nedsætter kammervæskesekretionen, antagelig ved at nedsætte dannelsen af bicarbonat-ioner med efterfølgende reduktion i natrium- og væsketransport. Timololmaleat er en non-selektiv adrenerg beta-blokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i reduktion af intraokulært tryk er ikke helt klarlagt endnu. En fluorescinundersøgelse og tonografiundersøgelser indikerer dog, at den dominerende faktor kan være relateret til reduceret væskedannelse. Der er imidlertid set en lille stigning i out-flow i nogle undersøgelser. Den kombinerede effekt af disse to midler resulterer i en yderligere reduktion af det intraokulære tryk (IOP) sammenlignet med de enkelte komponenter administreret alene.

Efter topisk administration reducerer Duokopt forhøjet intraokulært tryk, uanset om det er associeret med glaukom eller ej. Forhøjet intraokulært tryk er en betydningsfuld risikofaktor for patogenesen af synsnerveødelæggelse og tab af synsfelt i forbindelse med glaukom. Lægemidlet reducerer det intraokulære tryk uden de sædvanlige miotiske bivirkninger såsom natteblindhed, akkomodationsspasme og pupilkonstriktion.

Duokopt er øjendråber, opløsning uden konserveringsmiddel og fås i en flerdosis-flaske med pumpe.

Farmakodynamisk virkning

*Kliniske virkning*

Der er udført undersøgelser af op til 15 måneders varighed med henblik på at sammenligne den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel administreret to gange dagligt (morgen og aften) med individuelt og samtidigt administreret 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvor samtidig behandling i undersøgelsen ansås for passende. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var inadækvat kontrolleret med timololmonoterapi. Størstedelen af patienterne blev behandlet med topisk beta-blokkermonoterapi inden inklusion i undersøgelsen. I en analyse i de kombinerede undersøgelser var den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel administreret to gange daglig større end den ved monoterapi med enten 2 % dorzolamid administreret tre gange dagligt eller 0,5 % timolol administreret to gange dagligt. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel administreret to gange dagligt var den samme som ved samtidig behandling med dorzolamid administreret to gange dagligt og timolol administreret to gange dagligt. Den IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel administreret to gange dagligt blev, ved måling på forskellige tidspunkter, demonstreret på forskellige tidspunkter gennem hele dagen, og denne virkning blev bibeholdt ved langtidsbehandling.

I en aktiv behandlingskontrolleret, parallel, dobbeltblind undersøgelse med 261 patienter med forhøjet intraokulært tryk ≥ 22 mmHg i et øje eller begge øjne var IOP-reducerende virkning af dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel den sammen som ved behandling med dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel. Sikkerhedsprofilen for dorzolamid/timolol uden konserveringsmiddel var den samme som for dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel.

Pædiatrisk population

Der er udført en 3-måneders kontrolleret undersøgelse med det primære formål at dokumentere sikkerheden af 2 % dorzolamidhydrochlorid øjendråber til børn under 6 år. I denne undersøgelse fik 30 patienter < 6 år og ≥2 år, hvis IOP ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med monoterapi med dorzolamid eller timolol, dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel i en open label undersøgelse. Der er ikke påvist effekt hos disse patienter. I denne lille gruppe af patienter var administration af dorzolamid/timolol med konserveringsmiddel 2 gange dagligt generelt veltolereret hos 19 patienter, der fuldførte behandlingsperioden og 11 patienter ophørte med behandling på grund af operation, ændring i medicinering eller af andre grunde.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dorzolamidhydrochlorid

Til forskel fra orale carboanhydrasehæmmere, tillader topisk administration af dorzolamidhydrochlorid lægemiddelstoffet at udøve dets virkning direkte på øjet ved betydeligt lavere doser og derfor med ringere systemisk påvirkning. I kliniske undersøgelser resulterede dette i en reduktion i IOP uden de syre-base-forstyrrelser eller elektrolytændringer, som er karakteristiske for orale carboanhydrasehæmmere.

Administreret topisk optages dorzolamid i det systemiske kredsløb. For at kunne vurdere potentialet for systemisk carboanhydrasehæmning efter topisk administration måltes lægemiddelstof- og metabolitkoncentrationer i erytrocytter og plasma samt carboanhydrasehæmning i erytrocytter. Dorzolamid akkumuleres i erytrocytter ved kronisk dosering som et resultat af selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave koncentrationer af frit lægemiddelstof opretholdes i plasma. Moderlægemiddelstoffet danner en enkelt N-desethyl metabolit, som mindre potent end moderlægemiddelstoffet inhiberer CA-II, men som også inhiberer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i erytrocytter, hvor den primært bindes til CA-I. Dorzolamid bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 33 %). Dorzolamid udskilles primært uforandret i urinen; metabolitten udskilles også i urinen. Efter endt dosering udtømmes dorzolamid af erytrocytter non-lineært, hvilket initialt resulterer i et hurtigt fald i lægemiddelstofkoncentrationen, fulgt af en mere langsom eliminationsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid blev givet oralt for at simulere den maksimale systemiske påvirkning efter langvarig topisk administration i øjet, blev steady state nået inden for 13 uger. Ved steady state var der næsten intet frit lægemiddelstof eller metabolit i plasma. CA hæmning i erytrocytter var mindre end det, som antages at være nødvendigt for at opnå en farmakologisk effekt på nyrefunktionen eller respiration. Tilsvarende farmakokinetiske resultater blev observeret efter kronisk topisk administration af dorzolamidhydrochlorid. Imidlertid havde nogle ældre patienter med nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance 30-60 ml/min) højere metabolit-koncentrationer i erytrocytter, men ingen betydningsfuld forskel i carboanhydrasehæmning, og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger kunne direkte henføres til dette fund.

Timololmaleat

I en undersøgelse af plasmalægemiddelstofkoncentrationen hos 6 forsøgspersoner blev den systemiske påvirkning af timolol målt efter topisk administration af timololmaleat øjendråber 0,5 % 2 gange dagligt. Gennemsnitlig peak plasma-koncentrationen var 0,46 ng/ml efter morgendosering og 0,35 ng/ml efter eftermiddagsdosering.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den okulære og systemiske sikkerhedsprofil af de individuelle komponenter er velundersøgt.

Dorzolamid

Hos kaninafkom blev der observeret misdannelser af hvirvellegemer, når moderen fik toksiske doser af dorzolamid, hvilket resulterede i metabolisk acidose.

Timolol

Dyreundersøgelser har ikke vist teratogenetisk virkning.

Derudover er der ikke set okulære bivirkninger hos dyr behandlet med topisk dorzolamidhydrochlorid- og timololmaleatøjendråber eller med samtidig administreret dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. *In vitro* og *in vivo* undersøgelser med hver af komponenterne afslørede ikke mutagent potentiale. Derfor forventes der ingen signifikant risiko for human sikkerhed med terapeutiske doser af Duokopt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Hydroxyethylcellulose

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524) til pH-justering

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning af flasken: 2 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml flaske (mindst 125 dråber uden konserveringsmiddel), flerdosis-flaske (HDPE) med pumpe og børnesikret låg.

10 ml flaske (mindst 250 dråber uden konserveringsmiddel), flerdosis-flaske (HDPE) med pumpe og børnesikret låg.

Pakningsstørrelser

Æske med en 5 ml flaske.

Æske med en 10 ml flaske.

Æske med tre 5 ml flasker.

Tre æsker med en 5 ml flaske, pakket med folie.

Æske med to 10 ml flasker.

To æsker med en 10 ml flaske, pakket med folie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Laboratoires Thea

12, Rue Louis Bleriot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 51620

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. august 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. juni 2023