

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 20 mg dortsoliamidia dortsoliamidihydrokloridina, ja 5 mg timololia timololimaleaattina.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Bentsalkoniumkloridi 0,075 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön, hieman viskoosi liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliattiivinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Lääkkeen imeytyminen systeemiseen verenkiertoon vähenee, jos kyynelkanava suljetaan painamalla silmän sisäkulmaa tai jos silmät suljetaan 2 minuutin ajaksi tippojen laiton jälkeen. Tämä saattaa vähentää systeemisten haittavaikutusten määrää, ja se voi lisätä lääkkeen paikallista tehoa.

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Glaukostadin ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin tulee olla vähintään 10 minuuttia.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista silmätippapullon kärjellä.

Tippakärkeä ei saa suurentaa; näin varmistetaan oikea annostelu.

Potilaalle tulee myös kertoa, että epäasianmukaisesti käsiteltyihin silmätippapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Potilaalle tulee antaa ohjeet siitä, miten Glaukostad-silmätippoja käytetään oikein.

Antotapa

1. Kun avaat pullon ensimmäisen kerran, varmista, että pullon etupuolella oleva sinettinauha on ehjä. Avaamattomassa pullossa korkin ja pullon välissä on rako.
2. Avaa pullon korkki.
3. Potilaan pää taivutetaan taaksepäin. Alaluomea vedetään hiukan alaspäin siten, että silmäluomen ja silmän väliin muodostuu "tasku".
4. Käännä pullo ylösalaisin. Tiputa silmään lääkärin määräyksen mukainen annos eli yksi tippa. **ÄLÄ KÖSKETA PULLON KÄRJELLÄ SILMÄÄ TAI SILMÄLUOMEA.**
5. Toista vaiheet 3 ja 4 toisen silmän kanssa jos tarpeen.
6. Pullon korkki täytyy sulkea heti käytön jälkeen.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa lapsille ei ole varmistettu.

Valmisteen turvallisuutta alle 2-vuotiaille lapsipotilaille ei ole varmistettu. (Tietoa turvallisuudesta vähintään 2- ja alle 6-vuotiaille lapsipotilaille, ks. kohta 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

Dortsoliamidi/timololisilmätipat ovat vasta-aiheisia, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien bronkiaaliastma tai anamnestinen bronkiaaliastma, tai vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jonka hoidoksi ei ole asennettu tahdistinta, hallitsematon sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniiniin puhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreeminen asidoosi.

Yllämainitut vasta-aiheet perustuvat aineosilla todettuihin vasta-aiheisiin eivätkä johdu erityisesti tästä yhdistelmästä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden paikallisesti käytettävien silmälääkkeiden tavoin tämäkin lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Koska se sisältää beeta-adrenergisten reseptorien salpaajaa, timololia, se voi aiheuttaa samantyyppisiä verenkiertoelimiin ja keuhkoihin kohdistuvia haittareaktioita kuin systeemiset beetasalpaajatkin. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus on kuitenkin pienempi paikallisesti silmään annosteltavien lääkkeiden kuin systeemisesti annosteltavien lääkkeiden käytön yhteydessä. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Sydämeen liittyvät häiriöt

Beetasalpaajahoidon antamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angina tai sydämen vajaatoiminta) ja hypotensio on arvioitava kriittisesti, ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia, on seurattava siltä varalta, että heillä ilmenee merkkejä sairauksien pahenemisesta tai haittavaikutuksista.

Beetasalpaajien johtumisaikaa pidentävän vaikutuksen vuoksi niiden käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Sydänperäisiä reaktioita, mukaan lukien harvinaisena sydämen vajaatoimintaan liittyneitä kuolemantapauksia on todettu timololimaleaatin antamisen jälkeen.

Verisuoniin liittyvät häiriöt

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea perifeerinen verenkiertohäiriö

(eli vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä).

Hengitystoimintaan liittyvät häiriöt

Hengityselimiin kohdistuvia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmin aiheuttama kuolema astmapotilailla, on ilmoitettu joidenkin silmään annosteltavien beetasalpaajien annon jälkeen.

Dortsoliamidi/timololisilmätippojen käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä/kohtalainen keuhkohtaumatauti (COPD), ja näitä tippoja on käytettävä ainoastaan, jos potilaan hoidosta saatavissa olevan hyödyn arvioidaan ylittävän siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Maksan vajaatoiminta

Dortsoliamidi/timololisilmätippoja tulee antaa varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, koska sitä ei ole tutkittu näiden potilaiden hoidossa.

Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin tämäkin lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dortsoliamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia 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 yliherkkyydestä.

Käytettäessä dortsoliamidi/timololisilmätippoja on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dortsoliamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita valmisteen käytön lopettamista.

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon aikana potilas, jolla on anamneesissa atopia tai vaikea anafylaktinen reaktio erilaisille allergeeneille, saattaa olla tavallista herkempi altistuessaan tällaisille allergeeneille uudestaan. Lisäksi hän ei ehkä vastaa anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettävään tavanomaiseen adrenaliiniannokseen.

Samanaikainen lääkitys

Seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

- dortsoliamidi ja peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät
- paikallisesti käytettävät beetasalpaajat

Hoidon lopettaminen

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

Muut beetasalpauksen vaikutukset

Hypoglykemia/diabetes

Varovaisuutta on noudatettava beetasalpaajien annossa spontaaniin hypoglykemiaan taipuvaisille potilaille ja potilaille, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

Beetasalpaajat voivat peittää myös hypertyreosin merkit.

Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen voi aiheuttaa oireiden pahenemisen.

Beetasalpaajahoido voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen ja systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat tehostua, jos timololia määrätään potilaille, jotka jo ennestään käyttävät jotakin systeemistä

beetasalpaajaa. Näiden potilaiden hoitovastetta on seurattava tarkoin. Kahden silmään annosteltavan beetasalpaajan samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Hiilihappoanhydraasin eston muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka dortsoliamidi/timololisilmätippojen käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava dortsoliamidi/timololisilmätipat sisältävät systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitaudin vaara olla suurentunut dortsoliamidi/timololioidon aikana potilailla, joilla on ollut munuaiskiviä.

Muuta

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Dortsoliamidi/timololisilmätippoja ei ole tutkittu akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Sarveiskalvon sairaudet

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dortsoliamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Beetasalpaajia sisältävät silmälääkkeet saattavat aiheuttaa kuivasilmäisyyttä. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin sarveiskalvon sairaus.

Suonikalvon irtaantuminen

Suonikalvon irtaantumista on raportoitu tapauksissa, joissa potilaat olivat saaneet kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololia, asetatsoliamidia) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen.

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.

Kirurginen anestesia

Silmään annosteltavat beetasalpaajat saattavat estää systeemisesti annosteltavien beeta-agonistien (esim. adrenaliinin) vaikutusta. Anestesia lääkeä on kerrottava, jos potilas käyttää timololia.

Piilolinssien käyttö

Glaukostad-silmätipat sisältävät säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, joka saattaa aiheuttaa silmien ärsytystä. Bentsalkoniumkloridi värjää pehmeitä piilolinsejä. Piilolinssit pitäisi poistaa ennen tippojen laittamista ja odottaa vähintään 15 minuuttia ennen kuin ne asetetaan jälleen paikoilleen.

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dortsoliamidi/timololisilmätipoilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa dortsoliamidi/timololisilmätippoja on käytetty samanaikaisesti seuraavien systeemisten lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE-estäjät, kalsiuminestäjät,

diureetit, tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Jos beetasalpaajia sisältäviä silmätippoja annetaan samanaikaisesti seuraavien lääkeaineiden kanssa, seurauksena voi olla additiivisia vaikutuksia, jotka johtavat hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan: suun kautta annettavat kalsiuminestäjät, beetasalpaajat, rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni mukaan lukien), digitalisglykosidit, parasympatomimeetit, guanetidiini, sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiinin tai selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [esim. fluoksetiinin, paroksetiinin]) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Dortsoliamidi/timololisilmätippojen aineosa dortsoliamidi on hiilihappoanhydraasin estäjä ja vaikka se annostellaan paikallisesti, se imeytyy myös systeemiseen verenkiertoon. Kliinisissä tutkimuksissa dortsolamidihydrokloridiliuos ei aiheuttanut happo-emästasapainon häiriöitä. Häiriöitä on raportoitu kuitenkin oraalisesti annosteltavilla hiilihappoanhydraasin estäjillä ja ne ovat joissain tapauksissa johtaneet lääkeaineinteraktioihin (esim. suuriannoksiseen salisylaattihoitoon liittyvä toksisuus). Siksi tällaisten lääkeaineinteraktioiden mahdollisuus tulee ottaa huomioon potilailla, jotka saavat dortsoliamidi/timololisilmätippoja.

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu mydriaasia, kun silmiin annosteltavia beetasalpaajia on annettu yhdessä adrenaliinin kanssa.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Peroraaliset beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamista mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dortsoliamidi/timololisilmätippoja ei saa käyttää raskauden aikana.

Dortsoliamidi

Dortsoliamidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Dortsoliamidi aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

Timololi

Timololin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä tietoja. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttöä pidetä ehdottoman tarpeellisena. Systeemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Beetasalpaajien suun kautta tapahtuvaa käyttöä koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole nähty epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta riski hidastuneelle kohdunsisäiselle kasvulle on sen sijaan todettu. Lisäksi beetasalpaajien merkkejä ja oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeuksia ja hypoglykemiaa) on havaittu vastasyntyneillä tapauksissa, joissa äiti on käyttänyt beetasalpaajaa synnytykseen saakka. Jos dortsoliamidi/timololisilmätippoja annetaan synnytykseen saakka, vastasyntynyttä tulisi tarkkailla huolellisesti ensimmäisten elinpäivien aikana.

Imetys

Dortsoliamidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Dortsoliamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Terapeuttisia silmätippa-annoksia käytettäessä ei kuitenkaan ole todennäköistä, että timololia kulkeutuisi äidinmaitoon niin paljon, että lapsella ilmenisi kliinisiä beetasalpauksen oireita. Systemisen imeytyvyyden vähentämiseksi, ks. kohta 4.2.

Dortsoliamidi/timololisilmätippoja ei pidä käyttää imetettäessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Mahdolliset haittavaikutukset, kuten näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja/tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu mitään dortsoliamidi/timololisilmätipoille ominaisia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu dortsoliamidihydrokloridilla ja/tai timololimaleaatilla. Yleisesti ottaen haittavaikutukset on koettu miedoiksi eivätkä ne johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa 1035 potilasta hoidettiin dortsoliamidi/timololisilmätipoilla. Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti dortsoliamidi/timololihoitoon paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia, noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) takia.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu dortsoliamidi/timololisilmätipoilla tai sen vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen tultua kliiniseen käyttöön:

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Hermosto

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: päänsärky*

Harvinaiset: heitehuimaus*, parestesiat*

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Yleiset: päänsärky*

Melko harvinaiset: heitehuimaus*, depressio*

Harvinaiset: unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset, parestesiat*, myasthenia gravis -löydösten ja -oireiden lisääntyminen, libidon heikkeneminen*, aivoinfarkti*

Tuntematon: aistiharhat[#]

Silmät

Dorsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Hyvin yleiset: pistely ja polttelu

Yleiset: sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon eroosio, silmien kutina, kyynelvuoto

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: luomitulehdus*, luomien ärtyminen*

Melko harvinaiset: värikanalon ja sädekehän tulehdus *

Harvinaiset: silmien ärsytys, myös punoitus*, kipu*, luomirupi*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine* ja silmän suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen*

Tuntematon: roskan tunne silmässä

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Yleiset: silmä-ärsytyksen löydökset ja oireet, kuten luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*

Melko harvinaiset: näköhäiriöt, kuten valontaittokyvyn muutokset (joissakin tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena)*

Harvinaiset: kaksoiskuvien näkeminen, riippuluomi, silmän suonikalvon irtoaminen (filtroivan silmäleikkauksen jälkeen)*

Kuulo ja tasapainoelin

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: tinnitus*

Sydän ja verisuonisto

Dorsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: sydämentykytys

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: bradykardia*, synkopee*

Harvinaiset: hypotensio*, rintakipu*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydämen johtumishäiriö*, sydänpysähdys*, aivoiskemia, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Dorsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Yleiset: sinuiitti

Harvinaiset: hengästyneisyys, hengityslama, riniitti

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: nenäverenvuoto*

Tuntematon: hengenahdistus

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: hengenahdistus*

Harvinaiset: bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, yskä.*

Ruoansulatuselimistö

Dorsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Hyvin yleiset: makuaistin häiriöt

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: pahoinvointi*

Harvinaiset: nielun ärsytys, suun kuivuminen*

Timololimaleaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: pahoinvointi*, ruoansulatushäiriöt*

Harvinaiset: ripuli, suun kuivuminen*

Iho ja ihonalainen kudokset

Dorsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: ihottuma*

Timololimalaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma ja psoriaasin paheneminen*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Timololimalaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: systeeminen lupus erythematosus

Munuaiset ja virtsatiet

Dorsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: virtsakivitauti

Sukupuolielimet ja rinnat

Timololimalaattisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: Peyronien tauti*

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Dorsoliamidi/timololisilmätipat, liuos:

Harvinaiset: systeemisten allergisten reaktioiden, kuten angioedeeman, nokkosihottuman, kutinan, ihottuman, anafylaksian, harvoin bronkospasmin, löydökset ja oireet

Dorsolamidihydrokloridisilmätipat, liuos:

Yleiset: heikkous /väsymys *

Timololimalaattisilmätipat, liuos:

Melko harvinaiset: heikkous/ väsymys*

* Näitä haittavaikutuksia on havaittu dorsoliamidi/timololisilmätipoilla myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

Haittavaikutukset, joita on havaittu timololin käytön yhteydessä.

Laboratoriolöydökset

Dorsoliamidi/timololisilmätippojen ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi elektrolyyttitasapainoon.

Muiden paikallisesti silmään annosteltavien lääkkeiden tavoin timololikin imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Tästä voi aiheutua samankaltaisia haittavaikutuksia kuin systeemisesti käytettävien beetasalpaajienkin käytön yhteydessä. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus on kuitenkin pienempi paikallisesti silmään tapahtuvan annostelun kuin systeemisen annostelun jälkeen. Alla luetellut haittavaikutukset sisältävät sellaiset reaktiot, joita on havaittu paikallisesti silmään käytettävien beetasalpaajien yhteydessä.

Muita haittavaikutuksia, joita on todettu paikallisesti silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä, ja joita mahdollisesti voi ilmetä dorsoliamidi/timololisilmätipoilla (yleisyys tuntematon):

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleisyys tuntematon: Hypoglykemia.

Sydän

Yleisyys tuntematon: Sydämen vajaatoiminta.

Ruoansulatuselimistö

Yleisyys tuntematon: Yleisyys tuntematon: Vatsakivut, oksentelu.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleisyys tuntematon: Lihaskivut.

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleisyys tuntematon: Seksuaaliset toimintahäiriöt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahattomasta tai tahallisesta dortsoliamidi/timololisilmätippojen yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

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

Dortsoliamidihydrokloridin 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, epänormaalit unet ja dysfagia.

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, timololia sisältävät yhdistelmävalmisteet.

ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Dortsoliamidi/timololisilmätipat sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, dortsoliamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dortsoliamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen erityistä todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimaaleaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimaaleaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaaleaatin 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 dortsoliamidi/timololisilmätipat alentavat sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä. Dortsoliamidi/timololisilmätipat alentavat silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneen kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia 2-prosenttisten dortsoliamidihydrokloridisilmätippojen turvallisuutta alle 6-vuotiaille lapsille. Tässä tutkimuksessa 30 vähintään 2- ja alle 6-vuotiasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsoliamidi- tai timololimoterapialla, sai dortsoliamidi/timololisilmätippoja tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tässä pienessä potilasryhmässä, jossa 19 potilasta oli mukana hoitojakson loppuun asti ja 11 keskeytti hoidon leikkauksen vuoksi, lääkityksen vaihtamisen vuoksi tai muista syistä, kaksi kertaa vuorokaudessa annetut dortsoliamidi/timololisilmätipat olivat yleensä hyvin siedettyjä.

5.2 Farmakokineetiikka

Dortsoliamidihydrokloridi

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

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsoliamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsoliamidia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dortsoliamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutusten aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaistutkimuksessa, jossa dortsoliamidihydrokloridia annettiin paikallisesti. Joillakin iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli korkeampi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkittäviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibioasteesta 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.

Dortsoliamidi

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

Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisia vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dortsoliamidihydrokloridi- ja timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dortsoliamidihydrokloridia 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 dortsoliamidi/timololisilmätippojen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.
Silmätipat on käytettävä 28 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen läpikuultava polyeteenipullo, jossa on annostelijana sinetöity LDPE tiputinkärki ja HDPE korkki. Sinetöity pahvipakkaus.

Pakkauskoot: 1, 3 tai 6 kappaletta 5 ml:n pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsitte lyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27729

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.2.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 20 mg dorzolamid (som dorzolamidhydroklorid) och 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämnen med känd effekt
Bensalkoniumklorid 0,075 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös, lätt viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Dosen är 1 droppe Glaukostad i det angripna ögat (i konjunktivalsäcken) två gånger dagligen.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller sluta ögonen under 2 minuter efter instillation minskas den systemiska absorptionen av läkemedlet. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.

Om andra lokalt applicerade ögonläkemedel används samtidigt, ska Glaukostad och det andra läkemedlet ges med minst 10 minuters mellanrum.

Patienter ska instrueras att tvätta händerna före användning och att se till att flaskans spets inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden.

För korrekt dosering får hålet i flaskspetsen inte göras större.

Patienter ska 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 ögondroppar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

Patienterna ska informeras om korrekt hantering av Glaukostad ögondroppsflikarna.

Administreringssätt

1. Innan läkemedlet används för första gången, se till att förseglingen på flaskans framsida är obruten. Ett mellanrum mellan flaskan och korken på en öppen flaska är normalt.
2. Öppna korken på flaskan.
3. Patienten ska luta huvudet bakåt och dra ner det undre ögonlocket så att en ficka bildas mellan ögonlock och öga.
4. Flaskan ska vändas upp och ner. En droppe ska droppats in i ögat enligt läkarens föreskrift. ÖGAT ELLER ÖGONLOCKET FÅR INTE KOMMA I KONTAKT MED SPETSEN PÅ FLASKAN.
5. Upprepa vid behov steg 3 och 4 för det andra ögat.
6. Omedelbart efter användning ska korken sättas på och flaskan förslutas.

Pediatrisk population

Effekt för barn har inte fastställts.

Säkerhet för barn i åldern under 2 år har inte fastställts. (För information beträffande säkerhet hos barn ≥ 2 till <6 års ålder, se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Dorzolamid/timolol ögondroppar är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne 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

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat kan detta läkemedel absorberas systemiskt. På grund av den betaadrenerga blockerande 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 dock lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

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

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

Hjärtreaktioner inklusive sällan dödsfall i samband med hjärtsvikt har rapporterats efter administrering av timololmaleat.

Kärlsjukdomar

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

Dorzolamid/timolol ögondroppar ska 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 dorzolamid/timolol ögondroppar har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och ska därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra lokalt applicerade ögonpreparat 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 ska preparatet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydroklorid innehållande ögondroppar, har setts med dorzolamid/timolol ögondroppar. Om sådana reaktioner uppträder ska utsättande av detta läkemedel 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

Följande samtidig användning rekommenderas inte:

- dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare
- topikala betaadrenerga blockerande medel

Utsättande av behandling

Om utsättning av timololögondroppar är nödvändigt hos patienter med hjärt-kärlsjukdom ska behandlingen, i likhet med betareceptorblockerare för systembehandling, utsättas gradvis.

Ytterligare effekter av betareceptorblockad

Hypoglykemi/diabetes

Betareceptorblockerare ska 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.

Behandling med betablockerare kan förvärra symtomen på myasthenia gravis.

Andra betablockerare

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betablokad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan får ett systemiskt betablokerande medel. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-basrubbningsar, speciellt hos patienter som tidigare har haft njursten. Även om inga syra-basrubbningsar har observerats med dorzolamid/timolol ögondroppar har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom dorzolamid/timolol ögondroppar innehåller en topikal karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med dorzolamid/timolol.

Övrigt

Omhändertagandet av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Dorzolamid/timolol ögondroppar har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Sjukdomar i hornhinnan

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

Koroidalavlossning

Koroidalavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande medel (som timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Som vid användning av andra glaukomläkemedel har minskat svar på behandling med timololmelet 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.

Kirurgisk anestesi

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

Användning av kontaktlinser

Glaukostad innehåller konserveringsmedlet bensalkoniumklorid, som kan orsaka ögonirritation. Bensalkoniumklorid är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Före indroppning, ska linserna tas ut och kan sedan återinsättas efter 15 minuter.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, symptom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta. Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med torra ögon och till patienter vars hornhinna kan komma till skada. Vid långtidsbehandling ska patienter följas upp.

Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med dorzolamid/timolol ögondroppar.

I kliniska studier användes dorzolamid/timolol ögondroppar samtidigt med följande systemiska läkemedel utan tecken på skadlig interaktion: ACE-hämmare, kalciumkanalblockerare, diuretika, NSAID inklusive acetylsalicylsyra, samt hormoner (t.ex. östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter som resulterar i hypotension och/eller uttalad bradykardi när

ögondroppar innehållande betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumkanalblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin och monoaminoxidas-hämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betablokad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med hämmare av CYP2D6 (t.ex. kinidin eller selektiva serotoninåterupptagshämmare [t.ex. fluoxetin, paroxetin]) och timolol.

Dorzolamid/timolol ögondroppar innehåller dorzolamid, en karbanhydrashämmare som, trots att den administreras lokalt, även absorberas systemiskt. I kliniska studier orsakade en lösning med dorzolamidhydroklorid inga syra-basrubbingar. Rubbingar har dock rapporterats i samband med behandling med perorala karbanhydrashämmare och de har i vissa fall lett till läkemedelsinteraktioner (t.ex. toxicitet i samband med salicylatbehandling med höga doser). Därför måste risken för sådana läkemedelsinteraktioner beaktas hos patienter som använder dorzolamid/timolol ögondroppar.

Mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar innehållande betablockerare och adrenalin (epinefrin), har rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesläkemedel.

Perorala betaadrenerga blockerande preparat kan förstärka den rebound-reaktion av hypertoni som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dorzolamid/timolol ögondroppar ska inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data tillgängliga vad gäller exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogena effekter 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 ska inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

I epidemiologiska studier har peroralt administrerade betablockerare inte visats ge några medfödda missbildningar, men har visats medföra risk för intrauterin tillväxthämning. Dessutom har tecken och symtom på betablokad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andningssvårigheter och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn då betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om dorzolamid/timolol ögondroppar ges fram till förlossning, ska det nyfödda barnet övervakas noggrant de första dagarna efter födseln.

Amning

Det är okänt om dorzolamid utsöndras i bröstmjolk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman.

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det emellertid inte troligt att tillräckliga mängder skulle överföras till bröstmjolk för att ge kliniska symtom på betablokad hos spädbarnet. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Dorzolamid/timolol ögondroppar ska inte användas under amning.

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. Eventuella biverkningar såsom dimsyn kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och/eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier för dorzolamid/timolol ögondroppar har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat. Biverkningarna har generellt sett upplevts som lindriga och har inte lett till att behandlingen avbryts.

I kliniska studier behandlades 1035 patienter med dorzolamid/timolol ögondroppar. Cirka 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen med dorzolamid/timolol på grund av lokala ögonbiverkningar och cirka 1,2 % på grund av lokala biverkningar som tydde på allergi eller överkänslighet (såsom ögonlocksinflammation och konjunktivit).

Följande biverkningar har rapporterats för ögondroppar innehållande dorzolamid/timolol eller en av substanserna antingen i kliniska studier eller efter godkännande:

Biverkningar är listade nedan per organsystem och frekvens enligt följande konvention:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)

Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Centrala och perifera nervsystemet

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: huvudvärk*

Sällsynta: yrsel*, parestesi*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Vanliga: huvudvärk*

Mindre vanliga: yrsel*, depression*

Sällsynta: sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust, parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelser*

Ingen känd frekvens: hallucination[#]

Ögon

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Mycket vanliga: brännande och stickande känsla

Vanliga: konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: ögonlocksinflammation*, ögonlocksirritation*

Mindre vanliga: iridocyklit*

Sällsynta: irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (som försvann vid utsättning av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)*

Ingen känd frekvens: främmandekroppskänsla i ögat

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Vanliga: tecken och symtom på ögonirritation inklusive blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet

och torra ögon*

Mindre vanliga: synstörningar inklusive refraktionsförändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*

Sällsynta: diplopi, ptos, avlossning av koroidea (efter filtrationskirurgi)*

Öron och balansorgan

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: tinnitus*

Hjärt- och kärlsjukdomar

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Sällsynta: hjärtklappning

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: bradykardi*, synkope*

Sällsynta: hypotoni*, bröstsmärta*, ödem*, arytm*, hjärtsvikt*, hjärtblock*, hjärtstillestånd*, cerebral ischemi, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Vanliga: sinuit

Sällsynta: andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Sällsynta: epistaxis*

Ingen känd frekvens: dyspné

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: dyspné*

Sällsynta: bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, hosta*

Magtarmkanalen

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Mycket vanliga: smakförändringar

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: illamående*

Sällsynta: halsirritation, muntorrhet*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: illamående*, dyspepsi*

Sällsynta: diarré, muntorrhet*

Hud och subkutan vävnad

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Sällsynta: kontaktdermatit, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys

Dorzolamidhydroklorid, ögondroppar, lösning:

Sällsynta: utslag*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: systemisk lupus erythematosus

Njurar och urinvägar

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: urolitiasis

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Sällsynta: Peyronies sjukdom*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Dorzolamid/timolol ögondroppar, lösning:

Sällsynta: tecken och symtom på allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaxi, sällan bronkospasm

Dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning:

Vanliga: asteni/trötthet*

Timololmaleat ögondroppar, lösning:

Mindre vanliga: asteni/trötthet*

* Dessa biverkningar har även observerats med dorzolamid/timolol ögondroppar efter godkännandet.

Biverkningar observerade med timolol.

Laboratoriefynd

Dorzolamid/timolol ögondroppslösning associerades inte med kliniskt betydelsefulla elektrolytstörningar i kliniska studier.

Liksom andra ögonläkemedel som appliceras lokalt absorberas timolol 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. Listade biverkningar inkluderar reaktioner som ses inom klassen av oftalmiska betablockerare.

Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betablockerare och kan eventuellt förekomma med dorzolamid/timolol ögondroppar (frekvens ej känd):

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: hypoglykemi

Hjärtat

Ingen känd frekvens: hjärtsvikt

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: buksmärta, kräkningar

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: myalgi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: sexuell dysfunktion

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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdoser på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamid/timolol ögondroppar.

Rapporter finns om oavsiktlig överdos med timololmaleat ögondroppar som resulterat i systemiska effekter liknande dem som ses med systemiska betablockerare, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdoser med dorzolamid är elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd samt eventuellt effekter på centrala nervsystemet.

Det finns endast begränsad information tillgänglig beträffande överdos 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.

Behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Elektrolytnivåerna i serum (speciellt kalium) och pH-nivåerna i blodet ska kontrolleras. Studier har visat att timolol inte är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika; beta-receptorblockerande medel; timolol, kombinationer.
ATC-kod: S01ED51.

Verkningsmekanism

Dorzolamid/timolol ögondroppar består av två komponenter: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Var och en av dessa komponenter sänker ett förhöjt IOP genom att minska kammarvattensekretionen, men gör det via olika verkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid är en potent hämmare av humant karbanhydras II. Hämning av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, antagligen genom att fördröja bildningen av bikarbonationer, vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. Timololmaleat är ett icke-selektivt betaadrenerg blockerande medel. Den exakta verkningsmekanismen för den ögontryckssänkande effekten hos timololmaleat är ännu inte helt klarlagd, men en fluoresceinstudie 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 IOP i jämförelse med substanserna givna var för sig.

Vid topikal administrering sänker dorzolamid/timolol ögondroppar ett förhöjt IOP, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt IOP är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall.

Dorzolamid/timolol ögondroppar minskar IOP utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med

miotikum såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

Farmakodynamiska effekter

Kliniska effekter

Vuxna patienter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicinerings med 0,5 % timolol och 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertoni 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 topikala betablockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar 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 dorzolamid/timolol ögondroppar två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol ögondroppar två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

Pediatrisk 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 ≥ 2 år och < 6 år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med dorzolamid/timolol ögondroppar i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med dorzolamid/timolol ögondroppar givet två gånger per dygn i allmänhet väl. Nitton patienter fullföljde behandlingen och 11 patienter avbröt p.g.a. operation, ändrad medicinerings 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 ger därmed mindre systemisk påverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av IOP utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter topikal administrering når dorzolamid cirkulationssystemet. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter topikal administrering mättes koncentrationerna av aktiv substans och metaboliter 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 plasmakoncentrationer av fri aktiv substans 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 huvudsakligen binder till karbanhydras I. Dorzolamid binder 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 av koncentrationen av aktiv substans, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka 4 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 ingen fri aktiv substans

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 topikal 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 systemiska biverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av timolol hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter topikal 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

Säkerhetsprofilen för lokal och systemisk administrering 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 i kotkropparna.

Timolol

Djurstudier har inte visat på någon teratogen effekt.

Dessutom har inga biverkningar relaterade till ögonen 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 föreligga vid administrering av terapeutiska doser av dorzolamid/timolol ögondroppar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Hydroxietylcellulosa

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524) (för justering av pH)

Bensalkoniumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ögondropparna ska användas inom 28 dagar efter öppnandet av flaskan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig ögondroppsfaska av polyetylen, utrustad med en förseglad droppspets av LDPE och en kork av HDPE med plombering i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 6 flaskor à 5 ml.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27729

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.9.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 8.2.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.7.2021